TỔNG HỢP HỮU CƠ NGƯỢC

MỞ ĐẦU

Ngày nay hóa học luôn gắn liền với đời sống đặc biệt là hóa học hữu cơ. Muốn có một dược phẩm điều trị bệnh cho con người, cần phải nghiên cứu tìm ra những hóa chất có tính đặc trị nhưng những hóa chất có sẵn trong tự nhiên không đáp ứng nhu cầu ngày càng cao của xã hội loài người. Vì thế, mà ngành tổng hợp hữu cơ xuất hiện như một nhu cầu tất yếu. Để tổng hợp được một dược phẩm quan trọng đòi hỏi những nhà hóa học phải có kiến thức rộng, sâu và có kinh nghiệm về thực nghiệm.

Đó là tổng hợp theo chiều thuận nhưng để tổng hợp được một hợp chất phức tạp đôi khi đi theo chiều thuận không giải quyết được vấn đề. Vì vậy, một số nhà khoa học đã tìm ra phương pháp tổng hợp theo chiều ngược. Tức là đi từ những chất cần điều chế phân thành những mảnh (phân tử) nhỏ hơn và tiếp tục phân cắt như vậy đến khi được những hợp chất hữu cơ đơn giản có giá trị (có bán trên thị trường).

Khi nói đến phân tích tổng hợp ngược phải kể đến nhà hóa học Corey, ông đã tìm ra phương pháp phân tích tổng hợp ngược cuối cùng dẫn đến hợp chất ban đầu đơn giản và lôgíc nhất để tổng hợp, ông đã đạt giải thưởng Nôbel hóa học vào năm 1990.

Nhờ những ứng dụng rất quan trọng của phương pháp phân tích tổng hợp ngược mà hiện nay nhiều hợp chất hữu cơ phức tạp đã được tổng hợp và có nhiều giá trị sử dụng trong đời sống. Chính vì tầm quan trọng của quá trình tổng hợp ngược mà tôi đã mạnh dạn chọn đề tài tổng hợp ngược trong hóa hữu cơ để nghiên cứu trong tiểu luận tổng hợp hữu cơ. Do thời gian tìm tài liệu, nguồn tài liệu còn hạn chế nên kiến thức trong tài liệu còn nhiều thiếu sót. Kính mong thầy góp ý để trong những lần viết sau tôi sẽ viết tốt hơn.

Những viết tắt trong tiểu luận

Ac Acetyl	
Bn Benzyl	
Ar Aryl	
Dis Disconnection	
Et Etyl	
FGI	Function Group Interconversion
iPr Isopropyl	
mCPBA	m-Chloroperoxybenzoic Acid
Me Metyl	
Ph Phenyl	
THF Tetrahydrofuran	
TM	Target Molecular

Chương 1: MỘT SỐ KHÁI NIỆM CHUNG

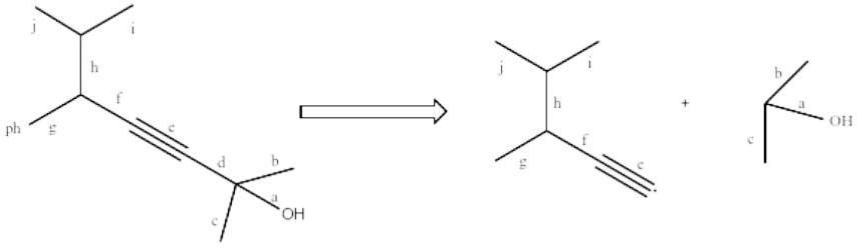
I/ TỔNG HỢP VÀ TỔNG HỢP NGƯỢC

1. Tổng hợp là gì?

Tổng hợp là quá trình sử dụng hợp chất (phân tử) nhỏ, có sẵn, phổ biến trong tự nhiên (còn gọi là những tác chất ban đầu) và chuyển đổi chúng bởi một loạt phản ứng hướng vào một phân tử. Phân tử đó được gọi là phân tử mục tiêu (TM). Những phản ứng sử dụng trong tổng hợp hữu cơ bao gồm cả phản ứng tạo thành mạch cạcbon và chuyển hóa nhóm chức.

1.1 Sự cắt đứt nối.

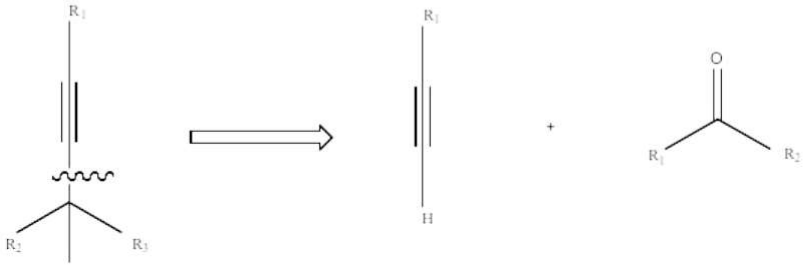
Nơi để bắt đầu một sự tổng hợp là phân tử mục tiêu. Nếu 1 là phân tử mục tiêu, Chúng ta phải trả lời một vài câu hỏi. Tác chất bắt đầu là gì? Bước đầu tiên là gì? Tác chất sử dụng là gì? Trong quá trình tổng hợp cần bao nhiêu bước? Để trả lời những câu hỏi đó không phải dể dàn. Chúng ta phải có thủ tục cho quá trình phân tích phân tử mục tiêu. Cái mà giúp cho chúng ta trả lời những câu hỏi đó. Một thủ tục được phát triển bởi phân tử mục tiêu và đơn giản nó bởi một loạt các bước bẻ gảy sườn phân tử từ (trong tưởng tượng) sự hình dung ở trong đầu (dự đoán trước) gọi là sự cắt đứt nối. Sự cắt đứt nối ngụ ý bẻ gảy sườn của một phân tử tạo thành những mảnh vở đơn giản hơn. Sự kiện cắt đứt nối là sự vận dụng trí tưởng tượng và nếu chúng ta bẻ gảy một sườn phân tử. Chúng ta phải có một quá trình hóa chất trong trí não để tạo ra sườn phân tử đó . Tạo ra một điểm cắt đứt nối về phía sườn của phân tử cái mà phải được tạo ra.



(1) (2) (3)

Nếu chúng ta khảo sát mối quan hệ đơn giản của phân tử (1), có 10 liên kết (đánh từ a-j) không tính liên kết của nhóm phênyl. Lý do cho sự không tính những nối đó sẽ không được thảo luận ở đây nhưng câu trả lời ngắn gọn là đơn giản rằng nó dễ sử dụng những điều đó khi những phân tử còn nguyên thích hợp hơn tạo ra chúng . Nếu chúng ta cắt đứt nối (e) thì nó sẽ tạo ra hai mảnh nhỏ hơn (2) và (3) . cả (2) và (3) có cấu trúc đơn giản hơn (1). Vì vậy chúng ta không thể mua được (1) điều này có nghĩa

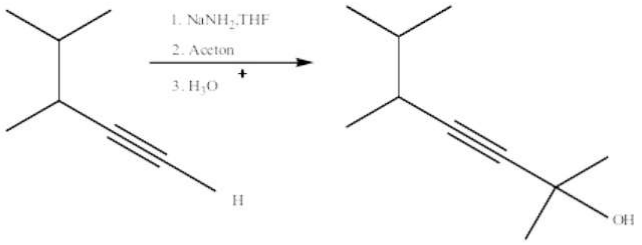
chúng ta tạo ra nó, chúng ta phải khẳng định làm sao để tổng hợp ra nó. Nếu chúng ta cắt đứt (1) thành hai mảnh (2) và (3) chúng ta phải tạo ra (1) bởi sự kết hợp những mảnh đó bằng những phản ứng hóa học đã biết . Vì vậy chúng ta hy vọng rằng sự cắt đứt nối (e) sẽ chỉ ra một phản ứng hóa học. Cái mà chúng ta có thể tạo ra (1) từ những mảnh vở đơn giản . Điều này là nguyên lý cốt yếu yểm trợ cho quá trình cắt đứt liên kết.



(4) (5) (6)

Trước hết chúng ta có thể kết hợp những mảnh đứt nối của chúng ta trong một phản ứng hóa học. Chúng ta phải liên tưởng mỗi một mảnh vở đến một phân tử có thật.

Trước hết chúng ta có thể tiếp tục mở rộng lối đi, chúng ta phải có một phương pháp chuyển hóa những mảnh vở vào phân tử có thật. Những phân tử có rhể được minh họa cho khả năng phản ứng của hóa chất. Chúng ta thấy một sự đứt nối, cái mà tách ra làm đôi nối của một ankin-rượu (4) để tạo ra mảnh (5) và (6). Điều đơn giản này chúng ta nhận biết yếu tố chúng ta có thể tạo ra (4) bởi một acyl thêm vào của anion của (5) đến (6). Điều này là cùng một sự đứt nối chúng ta tạo với (1) cho ra (2) và (3). Đây là một vấn đề ; tuy nhiên mảnh (3) có một nhóm OH. Trong khi (6) có nhóm cacbonyl (andehid hay xêton). Tuy nhiên nhớ rằng (3) chỉ là một mảnh vở.



(7)

Bởi vì ôxy electronegative hơn cacbon nó có thể cho liên kết vào liên kết C-O trong (3) sẽ bị phân cực $C_{\delta+}$-$O_{\delta-}$. Bởi vì cacbon trong (3) là electrophilic, nó rất phù hợp để chuyển vào nếu chúng ta chuyển hoá (3) vào một phân tử thật. Phân tử thật cũng sẽ có một cacbon electrophilic. Chú ý rằng cacbon acyl của (6) là electrophilic và thật vậy chúng ta có thể liên quan mảnh vở (3) với phân tử thật axêton. Chúng ta có thể thừa

nhận rằng thêm một phân tử hidro vào cacbon trong (2) cho ra ankin (7). Nếu chúng ta tạo ra sự chấp nhận đó, sau khi (1) được tao ra bởi sự chuyển hoá (7) thành một anion ankin và phản ứng nó với xêton.

Sự cắt đứt nối đầu trên của (1) dẫn đến một phản ứng hoá học, đó thật sự là bước cuối cùng của quá trình tổng hợp, bước cuối cùng luôn luôn là bước tạo ra chất mục tiêu . Một bài học quan trọng của quá trình cắt đứt nối chỉ ra rằng sự cắt đứt nối đầu tiên tạo ra bước cuối cùng trong tổng hợp. Cho một chất mục tiêu phức tạp chúng ta sẽ lặp lại sự cắt đứt nối cơ bản này để tiếp cận phần tử, chúng ta có thể xây dựng một quá trình tổng hợp của một phân tử dựa trên phản ứng đã biết. Sự hoàn thành kết tập lại của sự cắt đứt liên kết được gọi là một quá trình tổng hợp ngược.

2 . Tổng hợp ngược là gì?

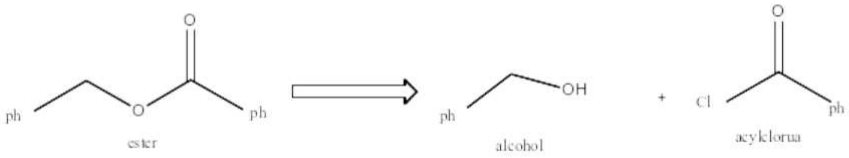
Tổng hợp ngược là quá trình cắt đứt nối từ những phân tử mục tiêu phức tạp đến những phân tử nhỏ, đơn giản hơn. Trong qúa trình phân cắt chúng ta phải dựa trên những nền tảng cơ bản là khi phân cắt như vậy có đảm bảo là từ những phân mảnh nhỏ có thể kết hợp lại để tạo ra những phân tử vừa phân cắt hay không ? Chúng ta phải được dựa trên những phản ứng hoá học đã biết . Qúa trình đó được gọi là quá trình phân tích tổng hợp ngược.

2.1 / Phân tích tổng hợp ngược.

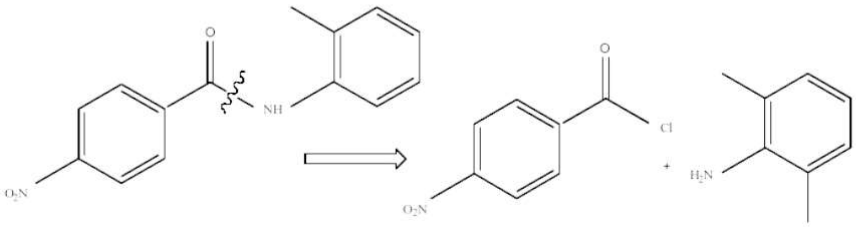
Hầu hết những vấn đề hoá học chúng ta biết được trước đây tập trung trên các phản ứng (các câu hỏi như những gì được thêm vào A để được B?) hoặc trên sản phẩm (các câu hỏi như những gì xảy ra nếu A và B phản ứng với nhau?). Bây giờ chúng ta chú ý đến các nguyên liệu đầu (câu hỏi như những chất A và B nào phản ứng với nhau để tạo ra C?). Chúng ta đang xem phản ứng theo hướng ngược, biểu tượng đặc biệt cho phản ứng tổng hợp ngược là mũi tên tổng hợp ngược ⇨

Một sơ đồ phản ứng với mũi tên tổng hợp ngược C ⇨ A + B có nghĩa là C có thể được tạo ra từ phản ứng của A với B .

Ester benzyl benzoat là một chất xua đổi côn trùng. Chúng ta biết, rằng nó có thể được tạo ra từ tác dụng của alcohol với acylclorua, do vậy có thể giới thiệu tổng hợp ngược như sau:

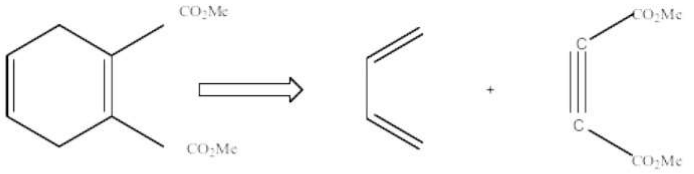


Amin thơm amelfolide là một chất chống rối loạn nhịp tim, có thể điều chế từ p-nitrobenzoylclorua và 2,6-dimêtylanilin có thể giới thiệu bằng mũi tên tổng hợp ngược . Sự phân cắt phân tử thành các hợp phần của nó được gọi là phân cắt nối và được chỉ ra bằng đường ngoằn ngoèo như sau:



Sản phẩm hay phân tử mục tiêu amelfolide các nguyên liệu đầu

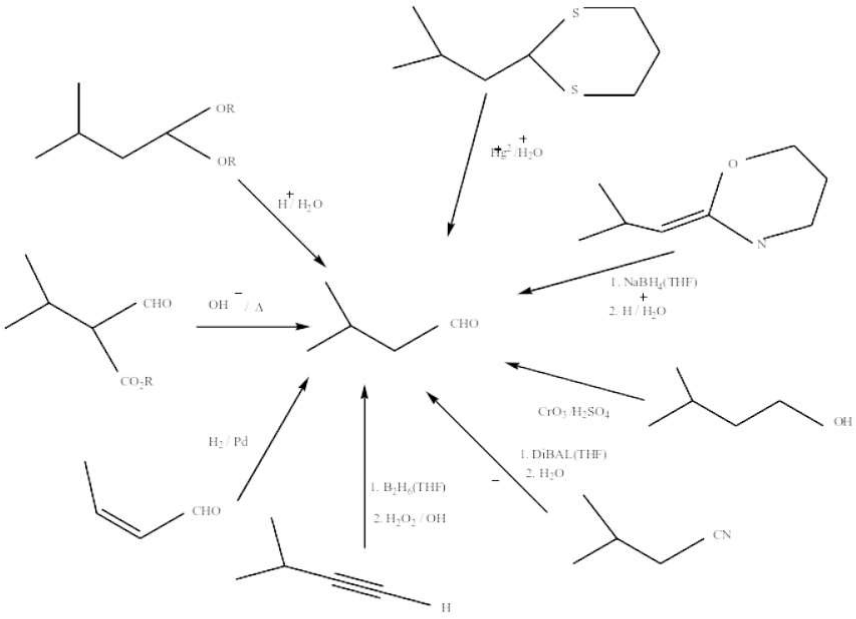
Đôi khi trong quá trình phân tích synthon sẽ trùng với tác chất phản ứng .



Diester butadien-1,3 1,4-dimetylcacboxilatbutin

2.2 / Tổng hợp ngược.

Khi hợp chất (7) được chuyển hóa từ (1), chúng ta gọi là sự nối tiếp của quá trình tổng hợp (1). Sự nối tiếp đótiếp tục hình thành từ chất ban đầu (7) đến chất mục tiêu (1). Nếu chúng ta làm việc ngược lại từ (1), tuy nhiên về phía hợp chất (7) cái mà có thể gọi một cách hợp lí là tổng hợp ngược. Sự tổng hợp ngược được sử dụng để tạo ra chìa khoá cho sản phẩm trung gian và để đề nghị một phản ứng hoá học cái mà có thể sử dụng để tổng hợp (1) sự cắt đứt nối tiếp cận để tổng hợp thì đôi khi được gọi là phân tích tổng hợp ngược. Một quá trình phân tích tổng hợp ngược sẽ dẫn đến một sơ đồ tổng hợp. Sơ đồ sau sử dụng phân tích tổng hợp ngược để chỉ ra suy nghĩ như thế nào để tổng hợp cho sự đa dạng những chất mục tiêu.



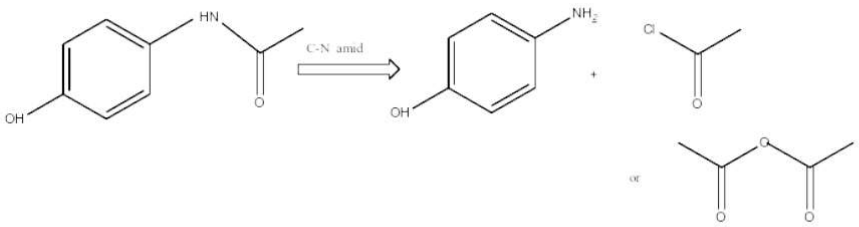
II/ MỘT SỐ KHÁI NIỆM TRONG QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP NGƯỢC.

1. Synthon là gì?

Synthon là những tác chất lý tưởng hoá, là những mảnh vở với phân tử kết hợp sự phân cực (được đăc trưng bằng đấu (+) hay dấu (-)) thay thế cho tác chất chúng ta dùng đẻ tổng hợp.

Synthon không phải là tác chất nhưng bằng cách phân cắt liên kết sẽ cho các synthon hơn là tác chất thực tế. Chúng ta có thể chỉ ra sự phân cực của phản ứng tạo thành liên kết mà không chuyên biệt, chi tiết cho tác chất.

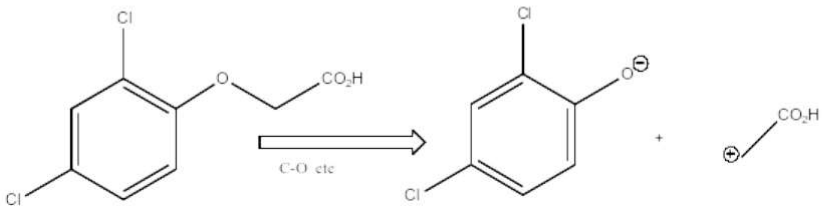
Trong tổng hợp Daminozide anđehid được sử dụng vì là cần thiết hơn là sự chọn lựa, nhưng thường có thể thay đổi với nhiều tác chất khác nhau để cho cùng một sự phân cắt giống nhau (các nguyên liệu đầu khác nhau cho cùng một sản phẩm). Ví dụ; paracetamol là một amid có tể được tạo thành từ amin + acylclorua hoặc amin + anhydrid.



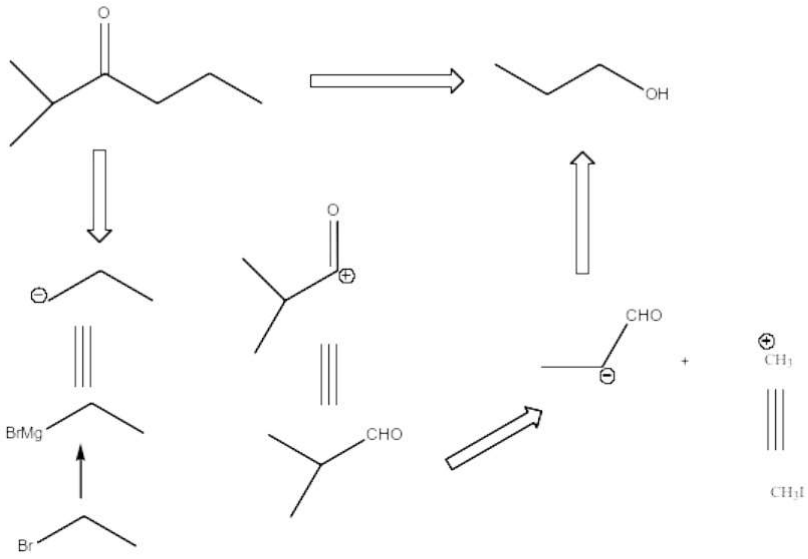
Để biết được tác chất nào tốt phải được xác định từ thực nghiệm paracetamol thương mại hoá sản xuất từ p-aminophenol và acetic anhydrid vì sản phẩm phụ của quá trình là acid acetic dễ "quản lý" hơn HCl . Vì vậy, từ một synthon khi phân tích chúng ta có thể tìm ra nhiều các chất thực tế và trong các chất ấy muốn lấy để tổng hợp phải lựa chọn bằng thực nghiệm và chúng ta phải hiểu rõ nững phản ứng xảy ra từ những tác chất ấy.

Đăc điểm chung của anhydric và acylclorua trong hai quá trình trên thì cả hai điều là electrophil có thể mô tả trong sơ đồ trên là các chất lí tưởng hoá hay là synthon – nhóm acetyl electrophil $MeCO^+$.

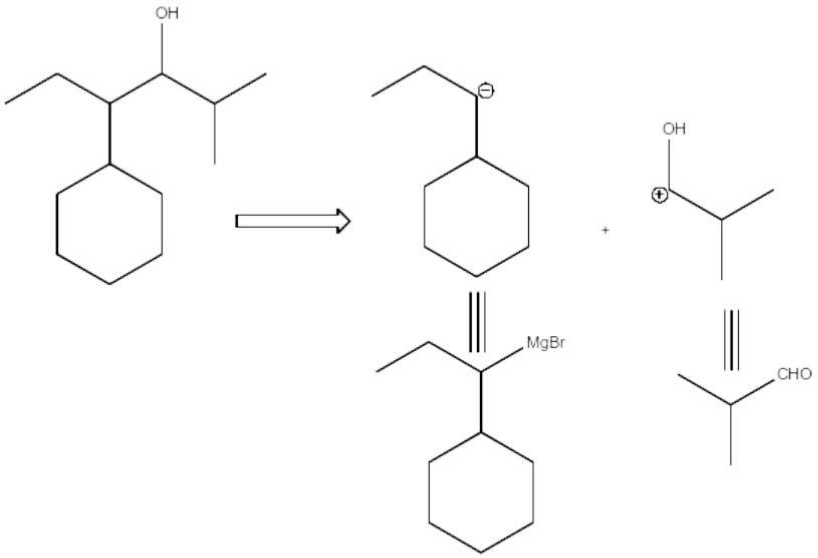
Sử dụng synthon để phân tích tổng hợp ngược của 2,4-D (2,4-diclorophenoxyacetic acid). Sự phân cắt tện lợi nhất là liên kết C-O ete, do ete có thể tạo thành từ alkyl halogenua với alkoxid .



Hợp chất isopropyl–n-propyl aceton sự phân cắt có thể tạo ra nhiều mảnh vở nhỏ. Các chất hình dung từ những synthon này rất dể tìm thấy trong thực tế.



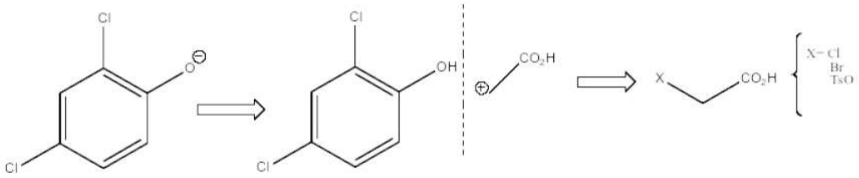
Hợp chất 1,2-diphenyl-2-hidroxypentan được phân cắt thành những synthon sau:



Hợp chất 2-metyl-4-xyclohexyl-3-hidroxyhexan được phân cắt thành các synthon sau:

Từ những synthon trên chúng ta có thể tìm ra tác chất tương ứng với các synthon này. Anion phenolat là nucleophil sẽ được tạo thành từ phenol với bazơ và các cation

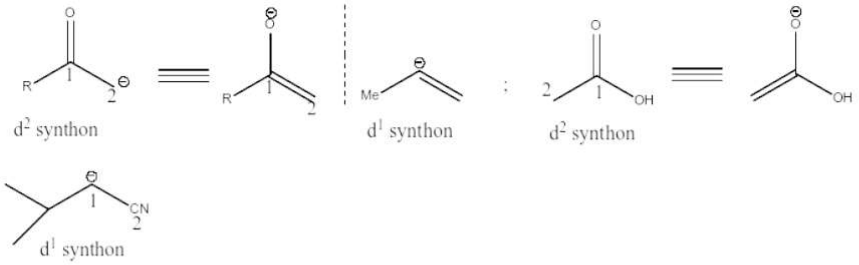
electrophil sẽ được rút ra từ dẫn xuất mang nhóm rời tốt hay nói khác đi ta cũng sẽ suy luận ra các chất tương đương tổng hợp các synthon khi phân mảnh từ 2,4-D .



Synthon chất tương đương synthon chất tương đương

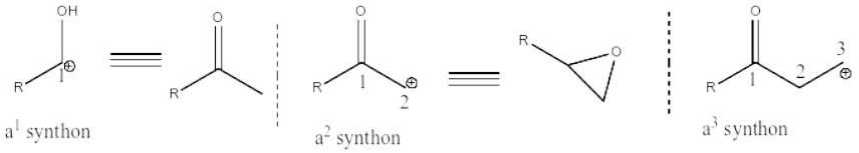
2.1.1 / Synthon cho

Synthon cho là các synthon phân cực âm và được kí hiệu là d (từ donor) và ngư ời ta dùng thêm kí hiệu các số ở trên bên phải kí hiệu d để chỉ vị trí cacbon mang điện tích so với nhóm cacbonyl.



2.1.2 / Synthon nhận

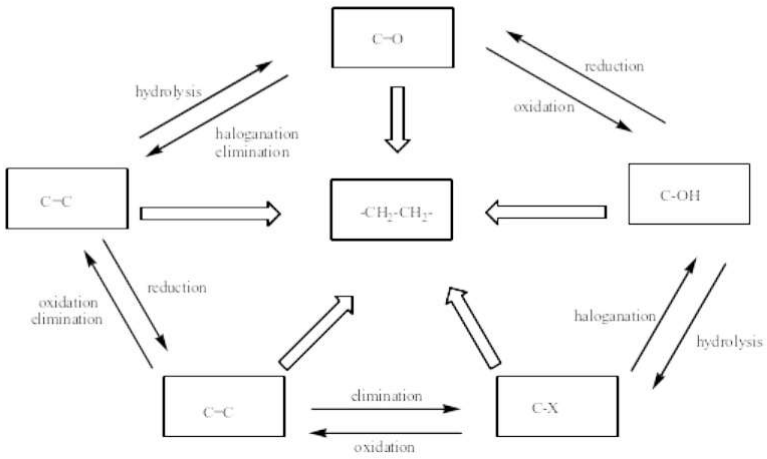
Synthon nhận là synthon phân cực dương và được kí hiệu là a (từ acceptor). Synthon cũng được phân loại theo nhóm chức liên hệ đến vị trí của phản ứng a1 synthon do nó là synthon nhận và mang nhóm chức trên cùng cacbon ở vị trí phản ứng (là hợp chất cacbonyl).



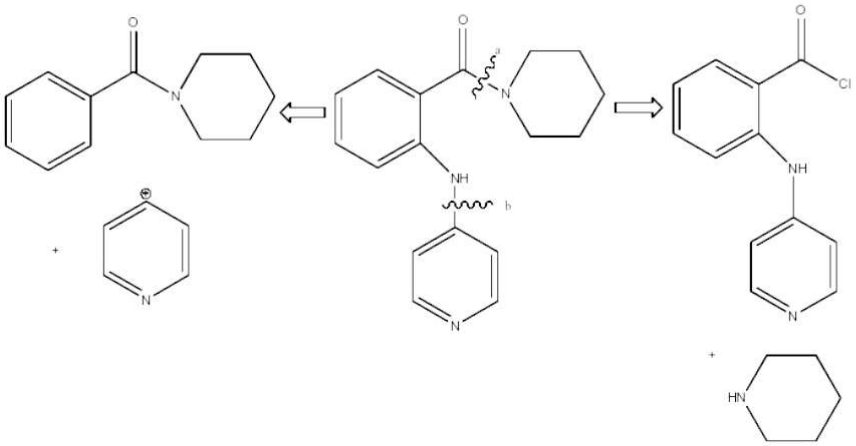
2 . Sự chuyển hoá nhón chức (Functional group interconversion-FGI)

Trong quá trình phân cắt đôi khi chúng ta thấy được những nhóm chức hoá học mà chúng có thể chuyển hóa lẫn nhau cho phù hợp với việc tổng hợp thuận một cách dể dàng.

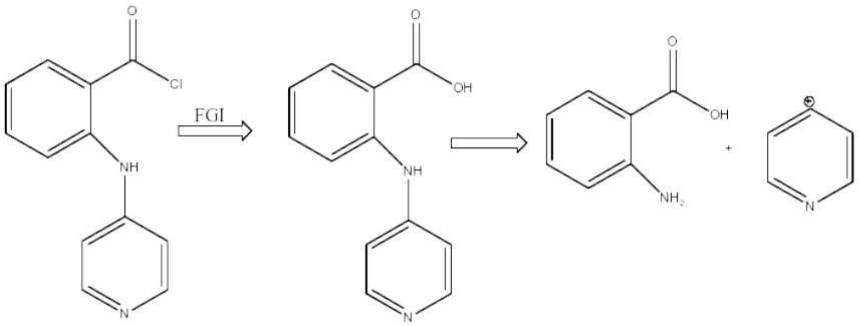
Có nhiều nhóm chức được chuyển hoá trong khung dưới đây được cung cấp để chỉ ra mối liên hệ của những nhóm chức hoá học thông thường.



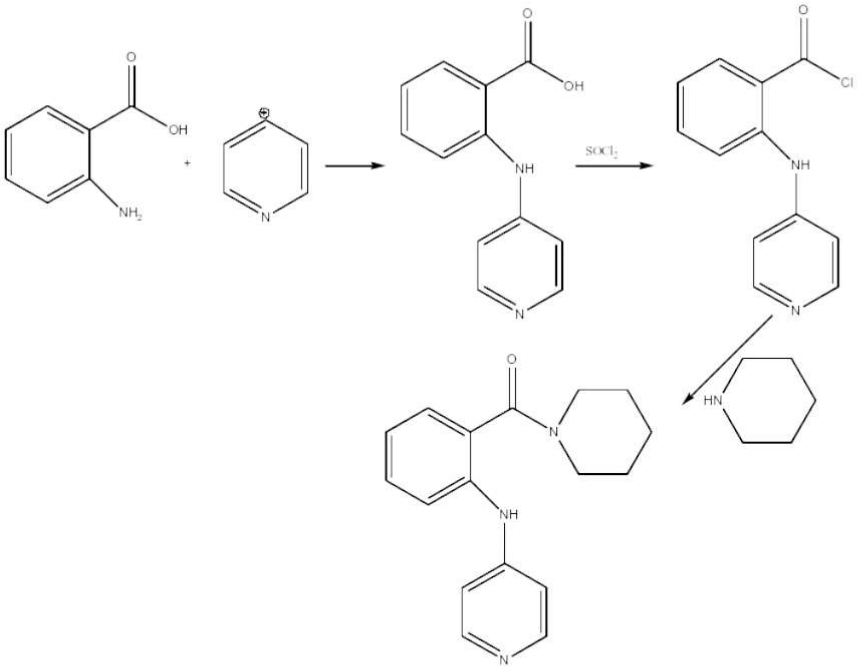
Thuốc chống cao huyết áp Ofornine chứa một nhóm amin, nhóm nào sẽ được phân cắt trước? Nếu phân cắt amin bậc 2 trước (b) tạo nhóm NH_2 sẽ có vấn đề trong việc tạo nhóm amid trong sự hiện diện của nhóm amin NH_2.



Như vậy sự phân cắt (a) dường như lại gay rắc rối hơn do phải tạo nhóm amin bậc 2 trong sự hiện diện của acyl clorua (-COCl) có thể tạo từ nhóm acid (-COOH); nên cách tốt nhất là phân cắt cho 2-aminobenzoic acid và 4-cloropyridin. Tức là giữa các liên kết trong nhóm (-COCl-) và –NH- pyridin, liên kết (-COCl-) linh động hơn, nhiều hoạt tính hơn ngầm hiểu phải được phân cắt trước trong tổng hợp ngược hay trong tổng hợp phải được chuyển hoá sau khi tạo amin bậc 2.



Sự chuyển hoá tổng hợp ngược của nhóm acyl clorua thành cacboxylic acid không thật sự là phân cắt mà là sự chuyển hoá nhóm chức (FGI). Sự chuyển hoá nhóm chức thường trợ giúp cho phân cắt do đặt tính của nhóm chức hoạt tính (acyl clo rua, alkylhalogenua) chúng ta muốn trong nguyên liệu đầu không đòi hỏi phải có trong các hợp chất được phân cắt do chúng thường đưa vào các vấn đề khó giải quyết.

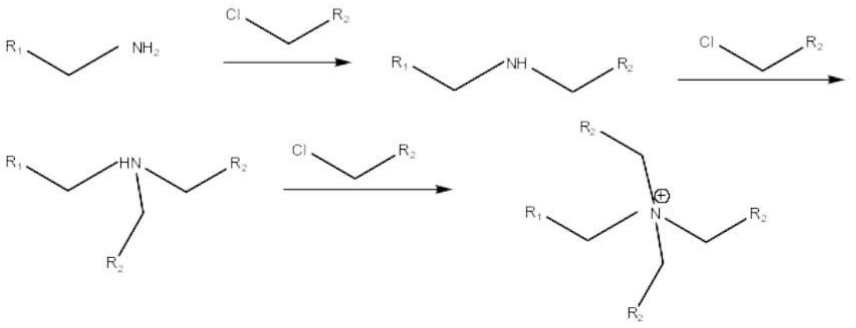


Bằng cách dùng các chất tương ứng hay chuỗi tác chất, hầu hết các nhóm chức có thể chuyển hoá qua lại lẫn nhau theo các kiểu phản ứng oxy hoá khử hay thế.

Từ xêton nó là tác nhân thân thân hạch vì vậy muốn không có tâm thân hạch trên một xêton chúng ta có thể sử dụng phương pháp chuyển hoá nhóm chức .

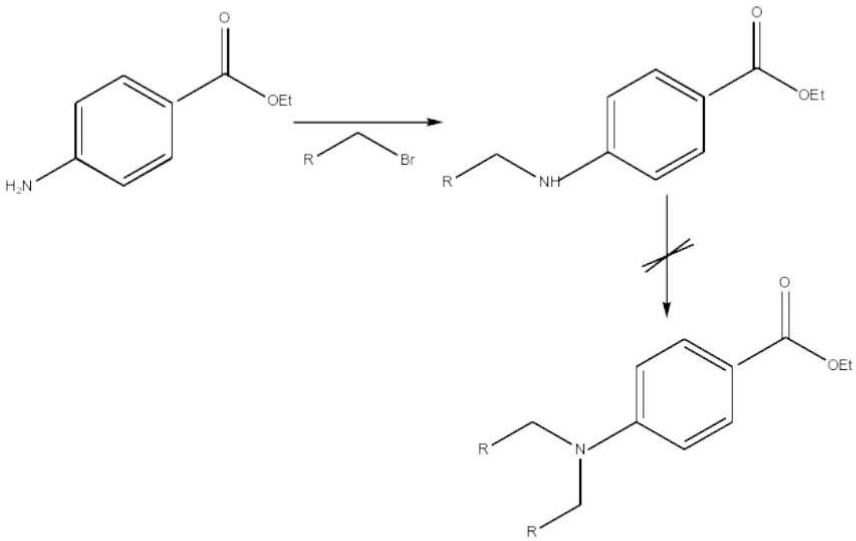
Tổng hợp amin giới thiệu một vấn đề đặc biệt do sự phân cắt thành công trong một số trường hợp đặc biệt.

Vấn đề ở chổ sản phẩm được tạo thành amin bậc 2 nhiều phản ứng hơn chất ban đầu amin bậc1 nên sẽ xảy ra đa ankyl hoá.



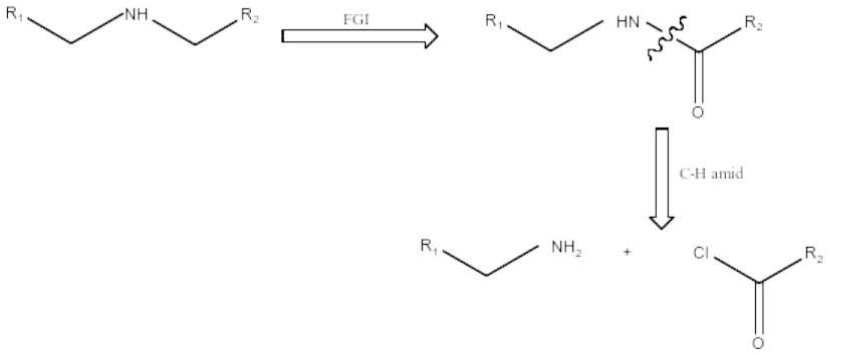
Những ví dụ thành công trước đây là những ngoại lệ do những yếu tố lập thể hay điện tử gây ảnh hưởng không ưu đãi cho tiến trình phản ứng. Tốt nhất nên tránh phân cắt amin theo cách này.

Nếu tác nhân alkyl hoá chứa nhóm rút điện tử, sản phẩm có thể ít phản ứng hơn chất ban đầu. Benzylamin bị alkyl hoá một lần duy nhất bởi alkylbromua trong tổng hợp chất sau do hiệu ứng rút điện tử của nhóm aryloxy.

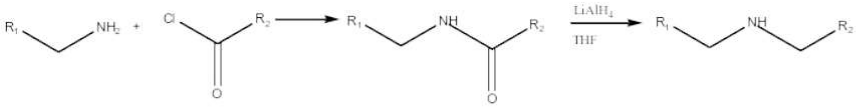


Thế thì thay đổi bằng cách nào? Có hai phương pháp liên quan đến FGI với nhóm amin nhiều phản ứng được chuyển hoá dẫn xuất ít phản ứng trước khi phân cắt. Cách giải quyết đầu tiên là chuyển hoá nhóm amin thành amid rồi phân cắt. Sự khử nhóm amin thành amid có thể thực hiện được. Do vậy sự chuyển hoá nhóm chức có thể áp dụng được.

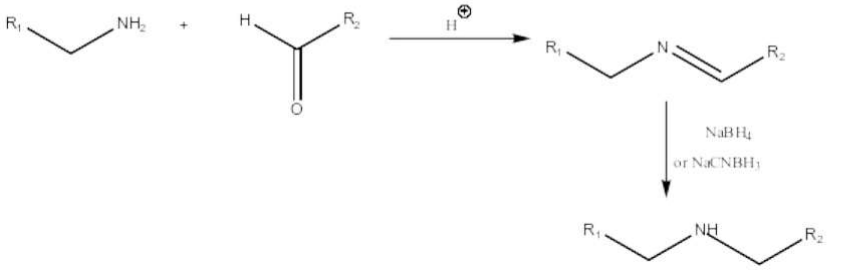
Tổng hợp ngược



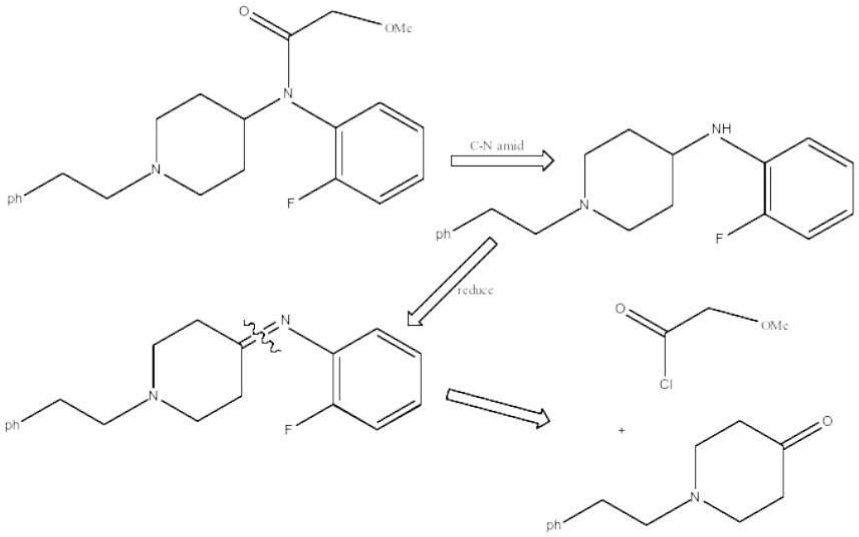
Tổng hợp



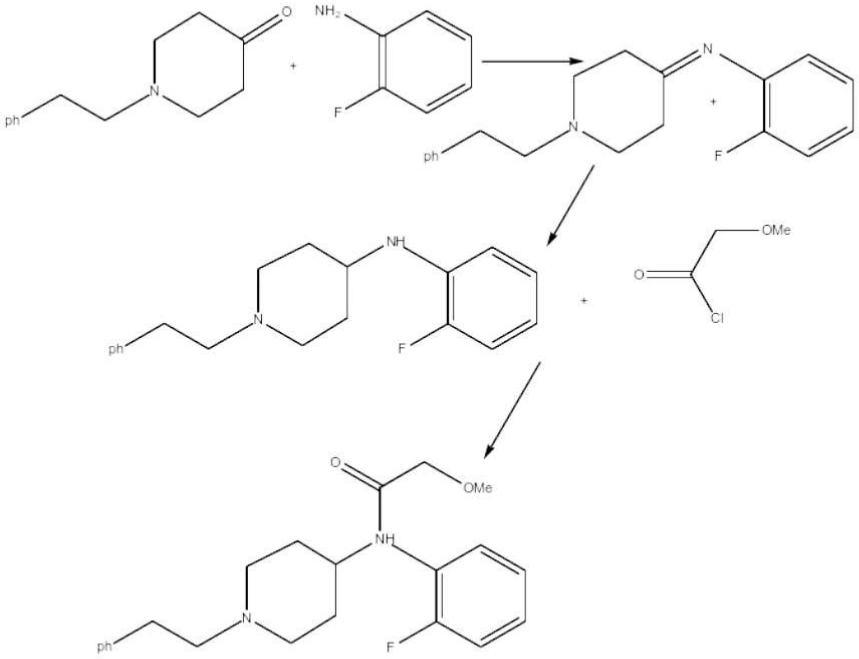
Có thể thay thế $LiAlH_4$ với BH_3 hoặc hidro hoá xúc tác để khử nhóm amid. Phương pháp thứ hai là chuyển hoá thành nhóm imin, sau đó có thể phân cắt thành amin và hợp chất cacbonyl. Qúa trình này được biết như là sự khử amin hoá.



Ocfentanil là thuốc giảm đau thuộc họ á phiện như không gây nghiện như morphin sự phân cắt amid cho amin bậc hai, sau đó có thể chuyển hoá thành imin để phân cắt thành xêton và 2-floroanilin.

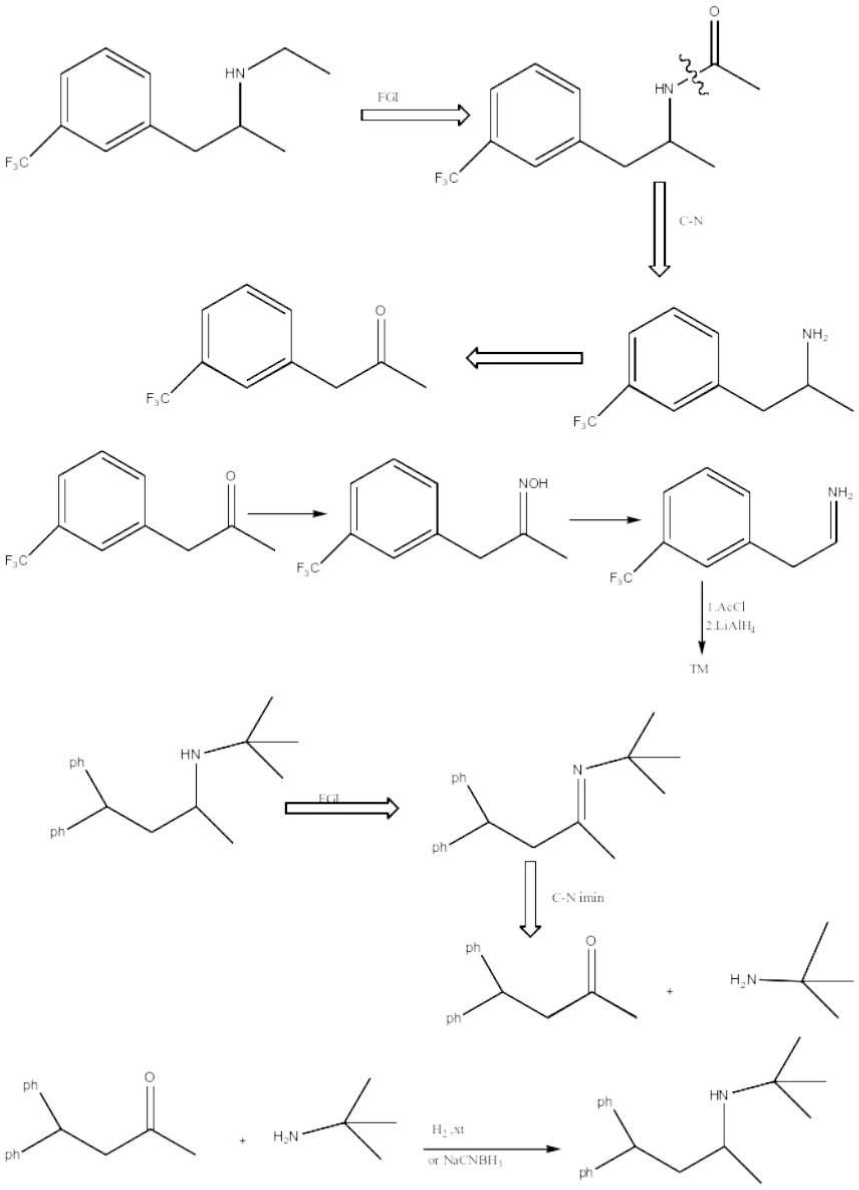


Phản ứng tổng hợp được tiến hành bởi sự amin hoá theo sau bơi quá trình acyl hoá nhóm amin bậc hai. Amin bậc ba bên trái không can thiệp vào quá trình này.



Có nhiều con đường tổng hợp thuốc hoạt động thần kinh Fenfluramine một quá trình phân tích dùng cả hai phương pháp amin và imin FGI được chứng tỏ ở dưới và con đường dùng làm thuốc. Chú ý rằng oxim được dùng thay thế cho imin, vì các imin

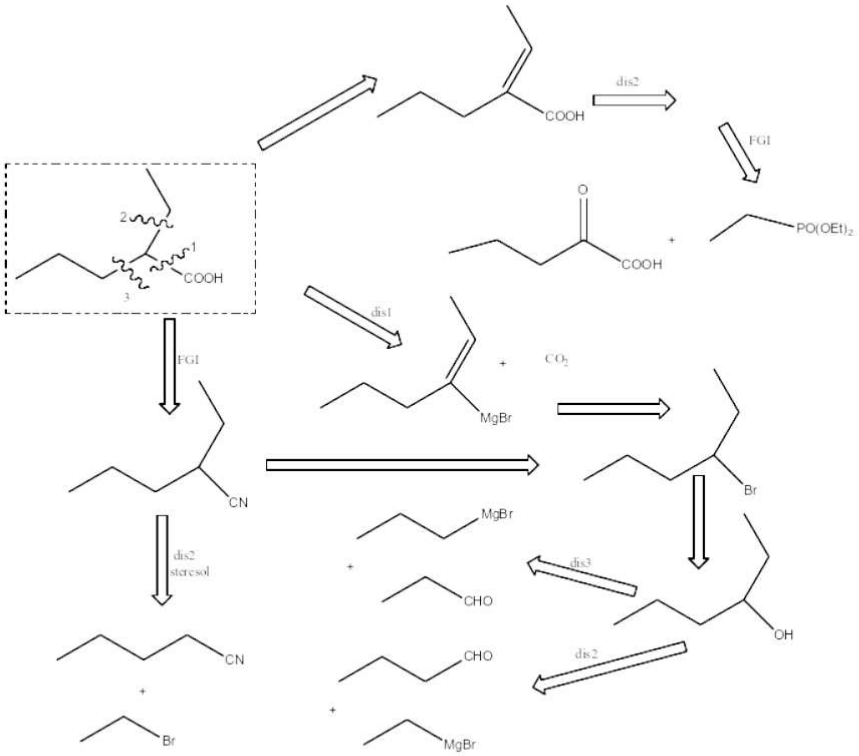
không mang nhóm thế rất không bền. Oxim dể bị khử với $LiAlH_4$ hay hidro hoá xúc tác để tạo amin.



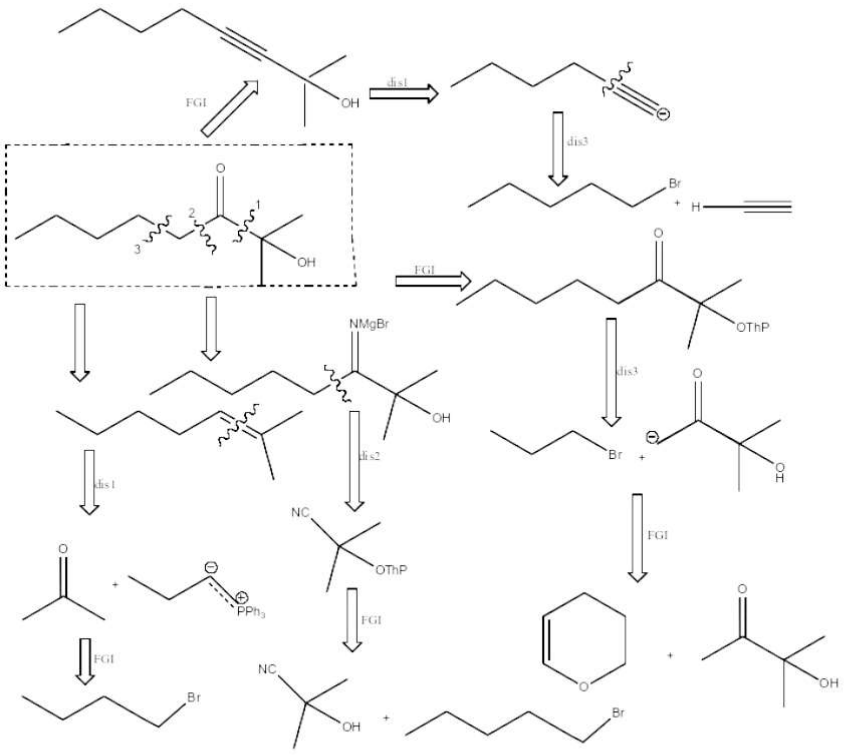
Tổng hợp Terodinlin không cần tách imin ra. S ự khử imin nhanh hơn xêton do vậy imin tạo thành trong sự hiện diện của các chất khử êm dịu (thường là $NaCNBH_3$ hoặc hidrogen hoá xúc tác) có th ể khử trực tiếp cho ra amin.

Một số hợp chất trong quá trình phân mảnh cũng cần phải chuyển hoá nhóm

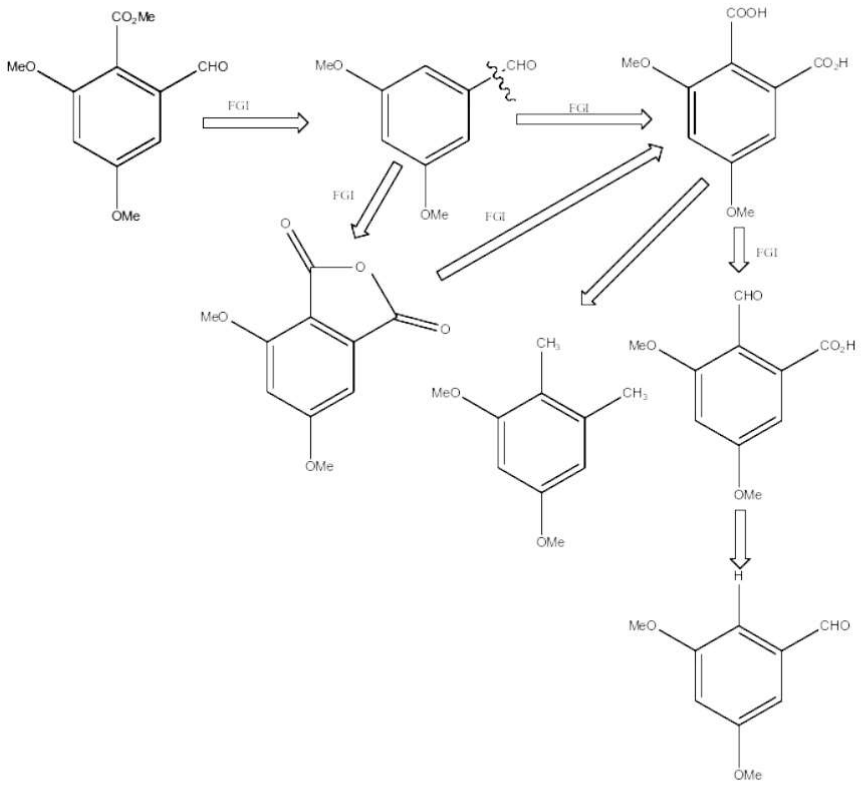
chức để phù hợp với quá trình tổng hợp.



Từ một chất mục tiêu chúng ta có thể phân cắt trước khi phân cắt thwờng chyển hoá nhóm chức để khi phân cắt ta sẽ thu được những synthon có thể suy ra được những tác chất thực tế.



Đôi khi trong quá trình tổng hợp chúng ta thấy toàn là quá trình chuyển hoá nhóm chức một cách liên tục. Nó như là những nền tảng cơ bản trong quá trình phân tích tổng hợp ngược.



Chương 2: PHÂN TÍCH TỔNG TỔNG HỢP NGƯỢC

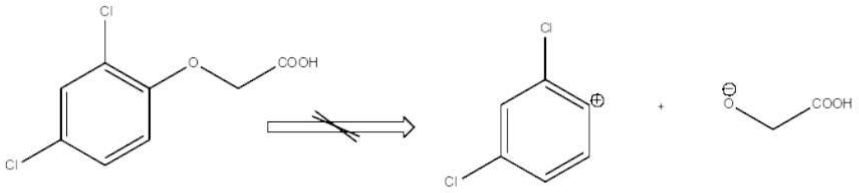
I / PHÂN CẮT NỐI TRONG TỔNG HỢP NGƯỢC

1.1 Lựa chọn vị trí phân cắt

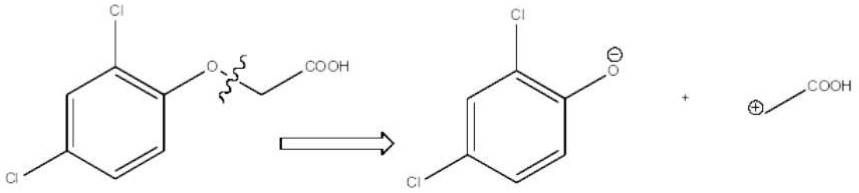
Vấn đề khó nhất trong tổng hợp ngược là vị trí ở đâu có thể phân cắt. Một số gợi ý sau sẽ hướng dẫn cho chúng ta tìm vị trí phân cắt cho phù hợp nhưng tốt nhất học qua kinh nghiệm và thực hành. Mục đích của tổng hợp ngược là trở lại các nguyên liệu đầu có giá trị từ những nguồn bổ sung và có thể tổng hợp ra chất cần làm hiệu quả nhất.

1.1.1 /**Sự phân cắt phải tương ứng với phản ứng đáng tin cậy và được biết**.

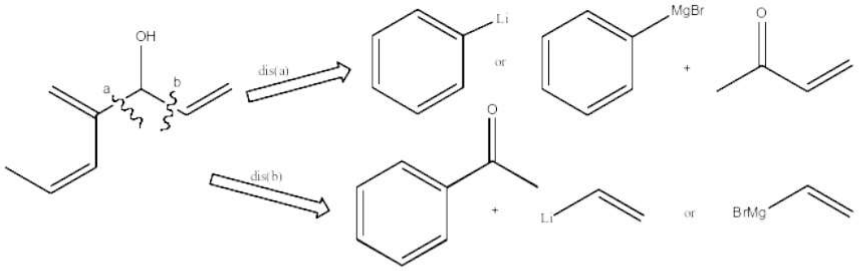
Đây là điểm quan trọng nhất cần nhớ khi làm tổng hợp ngược. Như được làm với tổng hợp 2,4-D liên kết O-C_{COOH} ete được chọn vì ta cóthể tổng hợp ete theo hướng này. Không chọn phân cắt liên kết Ar-O do phản ứng tấn công của nucleophil của alcohol trên vòng thơm không hoạt tính không được biết .



Ta có thể tổng hợp ngược theo cách sau :

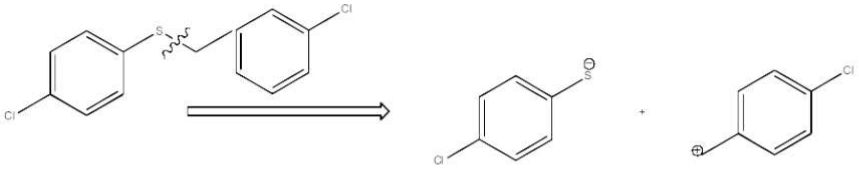


Rượu bậc hai sau có thể được phân cắt ở hai vị trí (a) và (b)

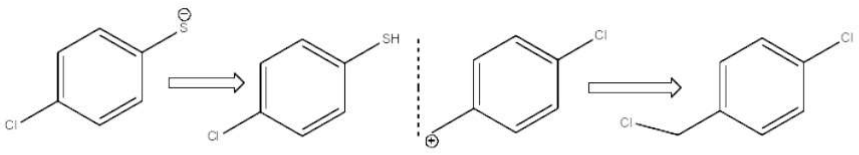


1.1.2 / Với các hợp chất gồm hai phần được nối với nhau bằng dị tố, phân cắt kế dị tố.

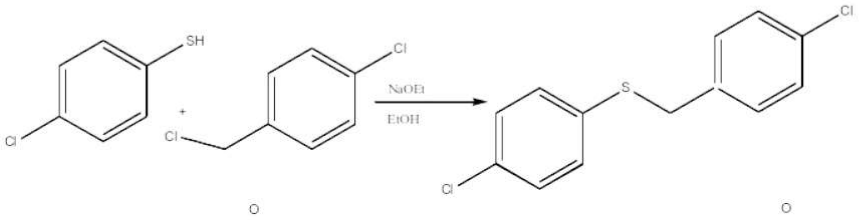
Trong các ví dụ trên các dị tố (N hoặc O) nối phần lớn phân tử lại với nhau, trong mỗi trường hợp sự phân cắt kế N hoặc O sự hướng dẫn này phù hợp với ester, amid, ete, amin, acetal, sunfua … Do các hợp chất này thường được điều chế bằng phản ứng thế. Chclorbenside được dùng để trừ ve, vắt và mối có thể phân cắt ở liên kết kế lưu huỳnh. Chúng ta cũng biết rằng phải phân cắt ở vị trí alkyl, không được phân cắt ở vị trí phía aryl.



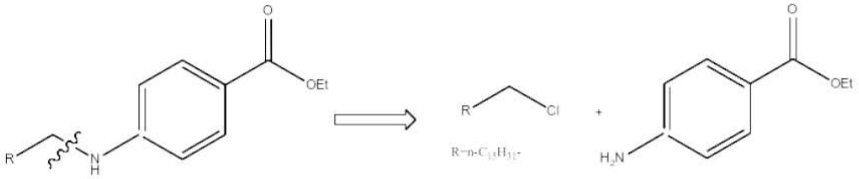
Từ đó có thể gợi ý các chất tương ứng với các synthon và sơ đồ tổng hợp.



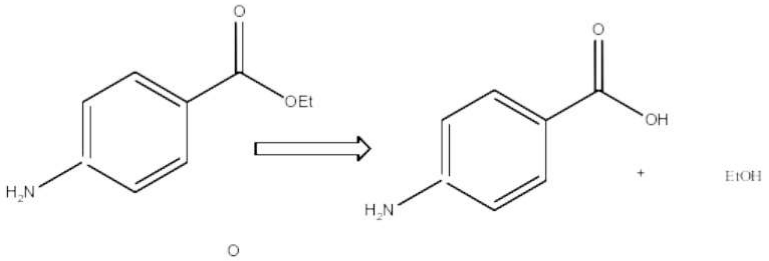
Sự tổng hợp Chclorbenside.



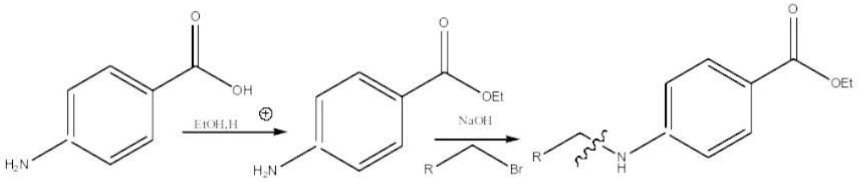
Ví dụ kế là một ester etyl, tiền chất của cetaen một loại thuốc dùng làm hạ thấp mức lipid trong máu. Nó là một amin, do vậy được phân cắt kế nguyên tử nitơ.



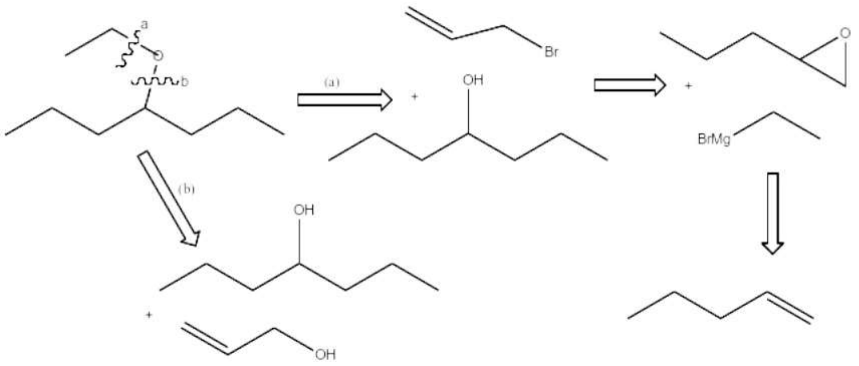
Alkylbromua có thể mua nhưng cần điều chế ester amino thơm và cách phân cắt tốt nhất là liên kết C-O giữa nhóm cacbonyl và nhóm OEt .



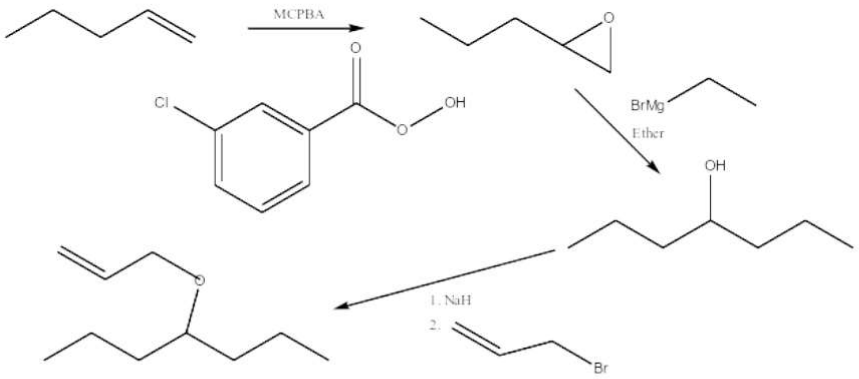
Do vậy phân tử mục tiêu có thể được tổng hợp qua hai giai đoạn.



Ete sau có hai vị trí phân cắt kế dị tố, nhưng con đường ngắn hơn đi từ (a) bởi vì nó sử dụng một alylbromua tốt hơn một bromua bậc hai.

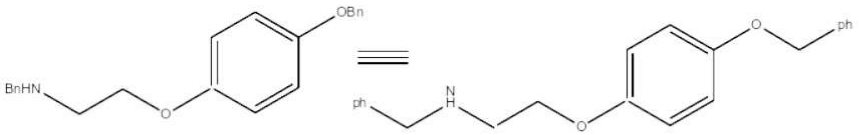


Lựa chọn để tổng hợp cho phù hợp.



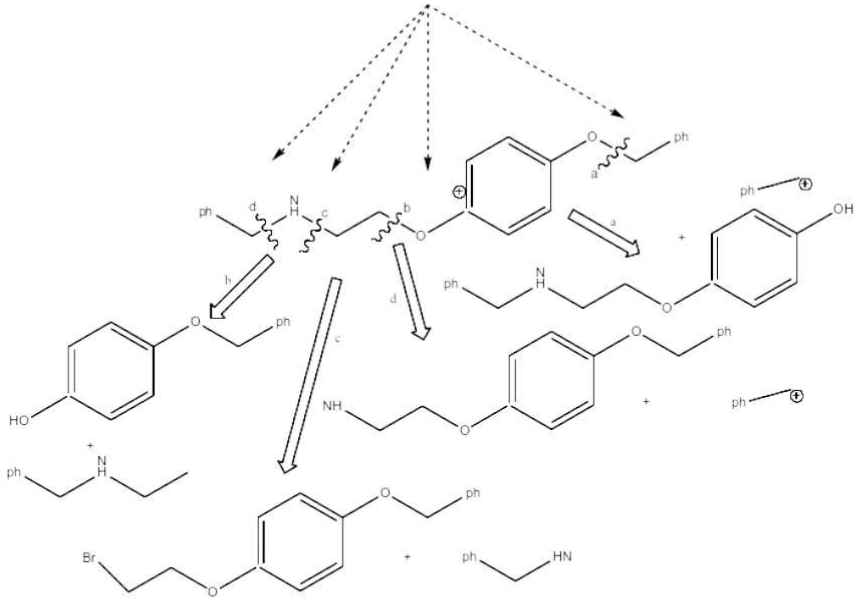
1.2 / Tổng hợp nhiều giai đoạn

Mục đích của việc tổng hợp nhiều giai đoạn là tránh các vấn đề chọn lọc hoá học. Phân tử dưới đây là chất trung gian trong tổng hợp ICI – D7114 có hai nhóm ete và một nhóm amin.

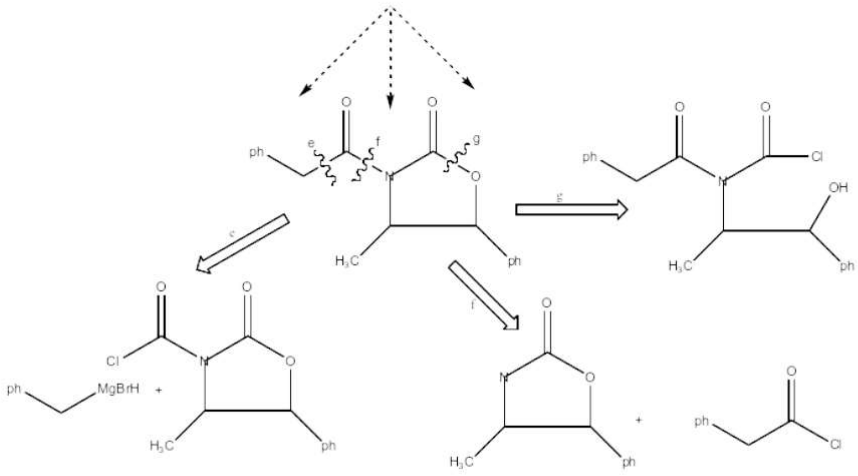


Có nhiều cách phân cắt để trở lại tác chất đơn giản ban đầu. Vấn đề là liên kết nào sẽ được làm đầu tiên. Một cách để làm là viết xuống tất cả các khả năng có thể xảy ra và xem khả năng nào tốt nhất. Có bốn cách phân cắt: Một ở mỗi nhóm ete (a và b) và hai bên nhóm amin.

Các vị trí có thể phân cắt



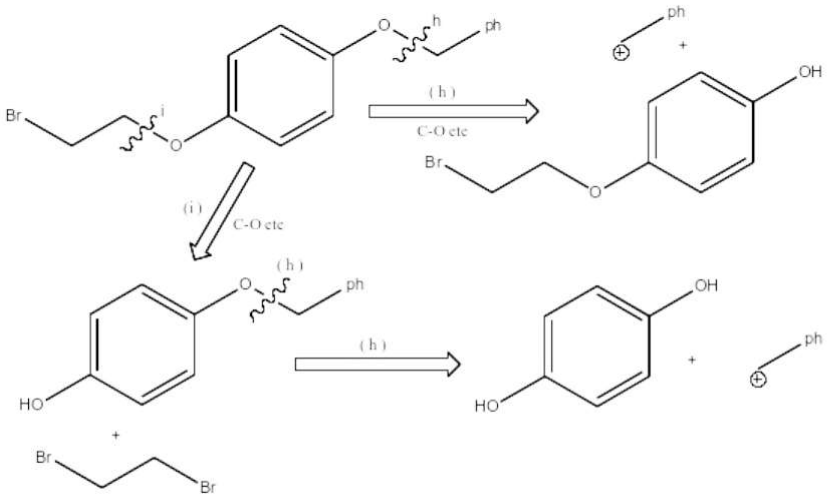
Cả (a) và (b) có vấn đề về chọn lọc hoá học vì khó alkyl hoá trong phenol trong sự hiện diện của bazơ nitơ. Giữa (c) và (d), (c) là cách lựa chọn tốt hơn do sự phân cắt kế tiếp sau (d) (tức cắt liên kết $^{O}\text{-}CH_2\text{-}ph$ hay $H_2N\text{-}CH_2CH_2\text{-}O$) phải alkyl hoá O trong sự hiện diện của nhóm (N nucleophil sẽ phản ứng với tâm C+) để tránh các vấn đề chọn lọc hoá học như thế này nên đưa nhóm hoạt tính mạnh vào ở giai đoạn sau trong quá trình tổng hợp.



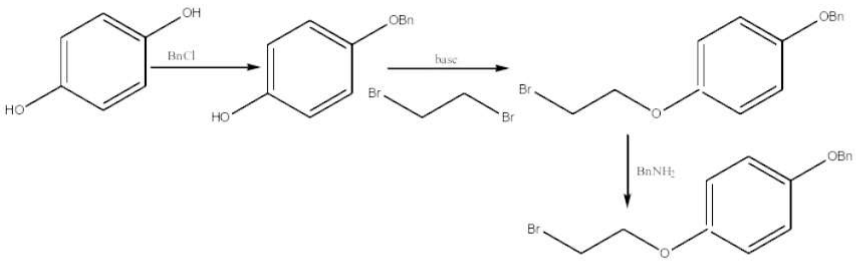
(e) có vấn đề về chọn lọc hoá học vì tác nhân thân hạch có thể tấn công vào cả hai vị trí thân điện tử. Không thể phân cắt theo hướng này vì khi tổng hợp không theo ý muốn. Cả và là cách lựa chọn tốt hơn do sự phân cắt kế tiếp phù hợp.

Khi khảo sát các khả năng phân cắt khác nhau và lựa chọn con đường để tránh các vấn đề chọn lọc hoá học- thường điều này có nghĩa phân cắt nhóm nhiều phản ứng trước.

Hướng dẫn này giúp tổng hợp ngược tiếp theo sau (c). Phân cắt c cho hợp chất với hai nhóm ete mà nó được phân cắt hơn nữa ở (h) và (i).

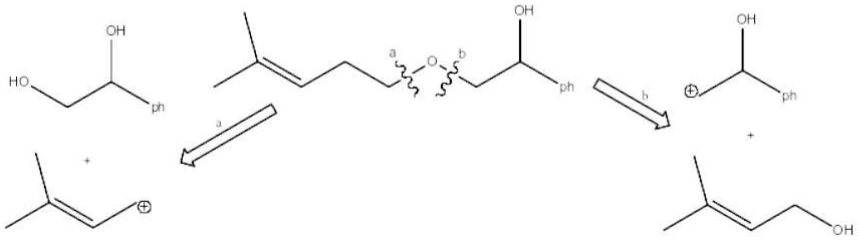


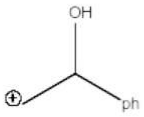
Sự phân cắt (h) đòi hỏi alkyl hoá một hợp chất mà chính nó là chất alkyl hoá (C+ nối vơi Br). Phân cắt ở (i) thích hợp tạo hợp chất để phân cắt để cho 4- hidroxyphenol (p-cresol) và 1,2-dibrometan. Cách tốt nhất là phân cắt nhóm bromoetyl (h) trước nhóm benzyl. Do nhóm brômetyl nhiều phản ứng hơn và gay ra nhiều vấn đề chọn lọc hoá học.

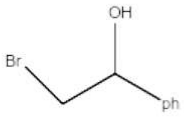


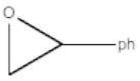
1.3 / Phân cắt hai nhóm tốt hơn một nhóm

Hợp chất dưới đây có thể theo (a) hoặc theo (b) nhưng (b) tốt hơn (a) do không phải kiểm soát alkyl hoá chọn lọc nhóm hydroxy bạc một trong sự hiện điện của nhóm hydroxy bậc hai.

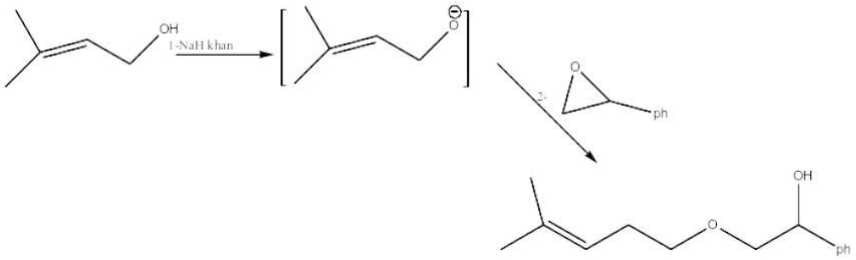


Tác chất tương đương với synthon 

sẽ là 

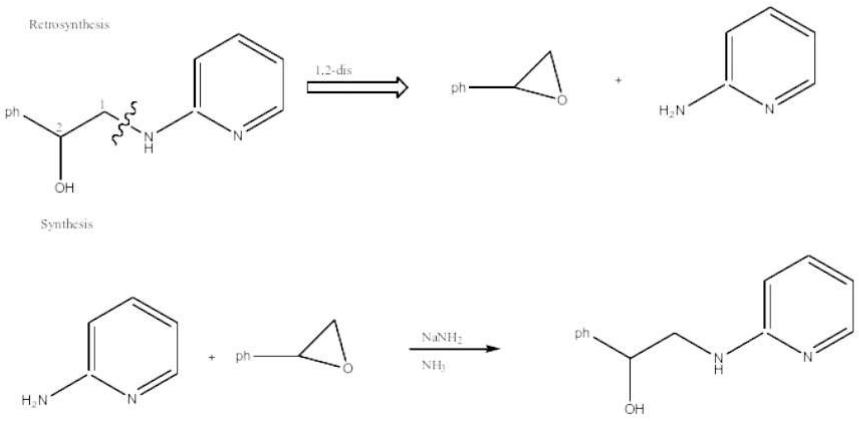
nhưng tốt hơn sẽ là epoxid 

Sự tấn công của nucleophil trên cacbon ngoài cùng ít chướng ngại lập thể của epoxid cho hợp chất mong muốn.

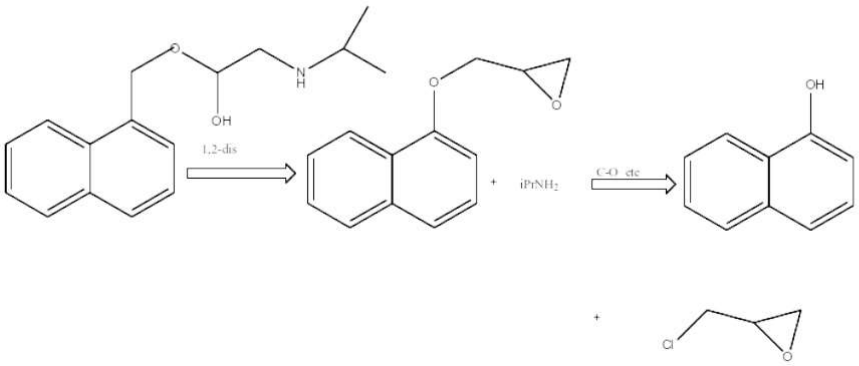


Sự mở vòng epoxid cùng một lúc có thể tạo ra ete và nhóm hydroxy, sự phân cắt hai nhóm chức một lần. Qúa trình này được gọi là sự phân cắt 1,2 vì hai nhóm ete và hydroxyl có mối quan hệ với nhau nằm ở vị trí 1,2 với nhau.

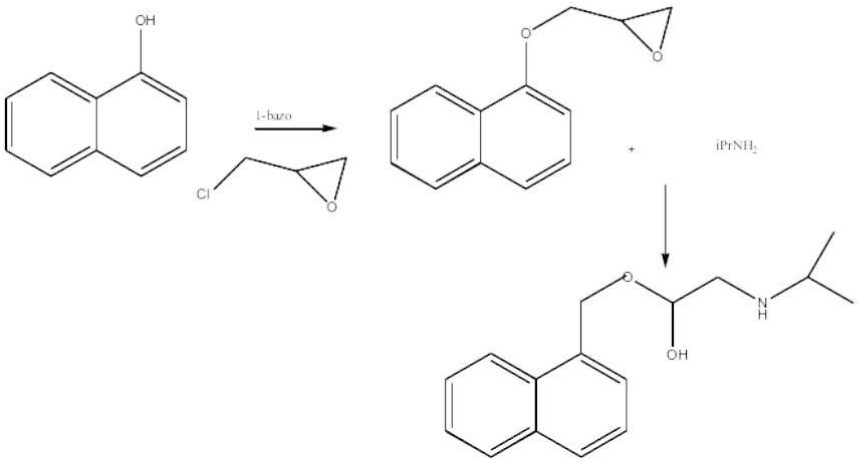
Các phân tử thuốc thường chứa các nhóm chức có mối quan hệ 1,2 : 2 – amino alcohollà một nhóm quan trọng. Phenylamidol là một chất làm giảm cơ trơn. Sự phân cắt hai nhóm chức một lần (dis = disconnection) cho 2- amino pyridin và stiren oxid.



Propranolol là thuốc trị bệnh tim hàng đầu, thuốc zêneca propranolol là một thuốc chặn β (β -block)làm hạ huyết áp là một trong những được sử dụng rộng rãi trên thế giới. Nó chứa các nhóm chức có mối quan hệ 1,2 nhưng tốt nhất được phân cắt ở nhóm amin nhiều phản ứng.

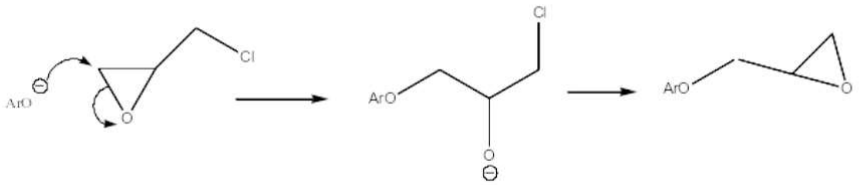


Sự phân cắt thứ hai không thể thực hiện tren vòng epoxid. Do vậy phải phân cắt ete đơn giản cho 1-naphthol và ephichlorohydrin là những nguyên liệu đầu thường dùng cho kiểu hợp chất này.

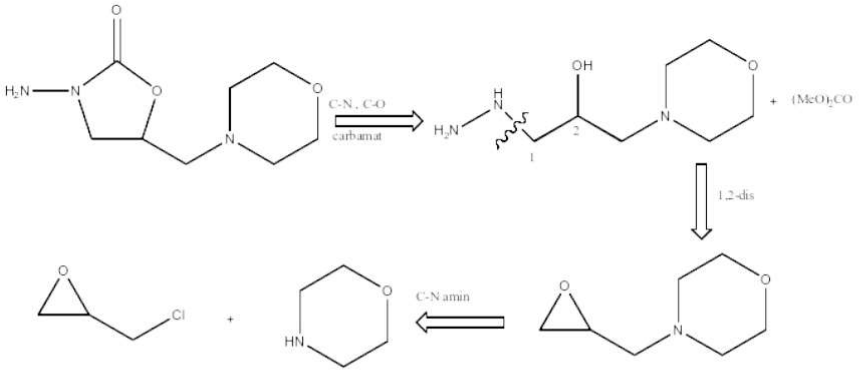


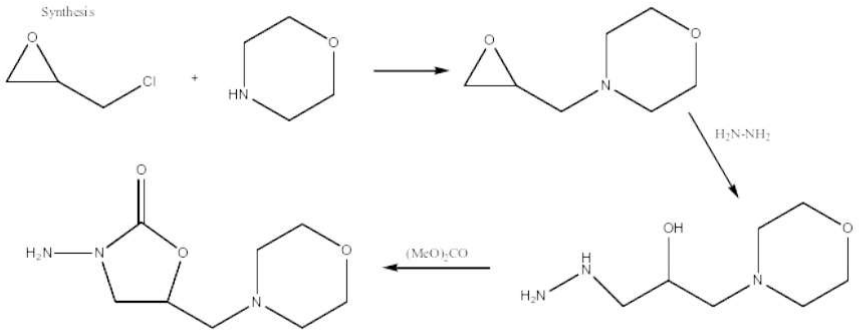
Epichlorohydrin là nguyên liệu đầu hữu dụng để điều chế các hợp chất 1,2,3 - thế.

Epoxid nhiều electrophil hơn liên kết C-Cl cơ chế cho giai đoạn đầu của phản ứng.



Moxnidazole là một loại thuốc trừ ký sinh trùng (sán lãi) có thể chế tạo từ epichlorohydrin. Một chất trung gian (A) trong tổng hợp của nó được phân cắt ban đầu ở nhóm carbamat cho hai mối liên hệ 1,2. Một sự phan cắt 1,2 dis cho epoxid mà có thể điều chế từ morpholine bằng cách alkyl hoá vớI epichlorohydrin.

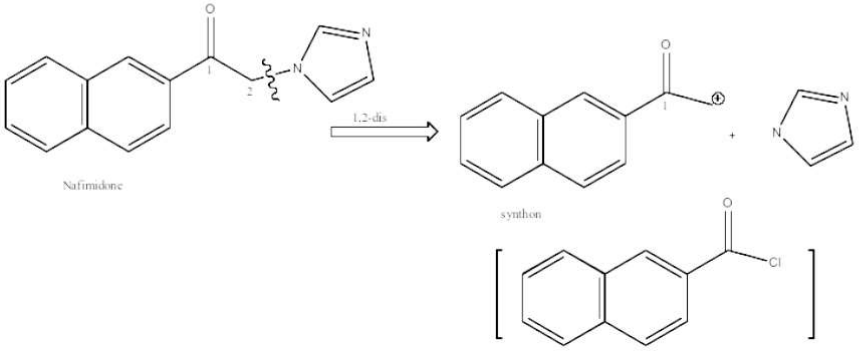




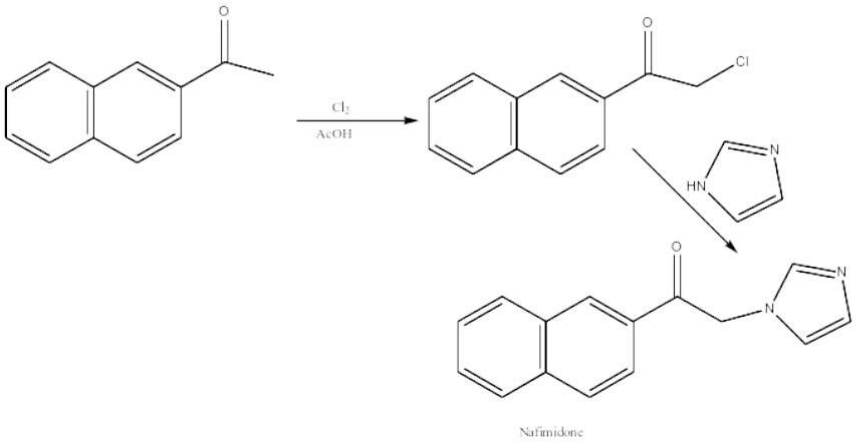
Vì epoxid là tác chất hữu dụng cho synthon, còn α-halocarbonyl là đương lượng tổng hợp của carbonyl.

Các đương lượng tổng hợp α-halocarbonyl có thể điều chế bằng sự halogen hoá xêton ester hay cacboxylic acid nhóm cacbonyl kế nhóm halogenin làm cho cacbon gắn vớI halogencó tính electrophil mạnh.

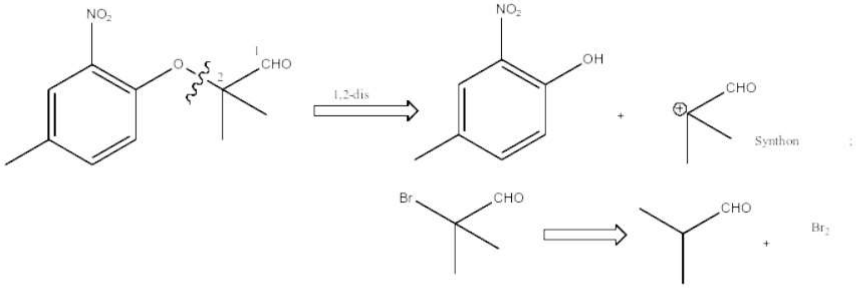
Nafinidone là thuốc chống co giật có thể phân cắt thành hai nhóm theo kiểu này (1,2- dis).



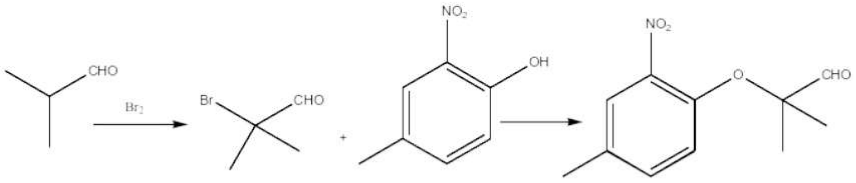
α- cloroxêton điều chế dễ dàng bằng sự clo hoá, theo sự thế nhanh chóng xảy ra với bazơ yếu amin dị vòng.



Alđehid dưới dây là chất trung gian được sử dụng để điều chế chất chống đông máu, sự phân cắt cho 2-haloalđehid mà có thể điều chế từ isobutyaldehyd.

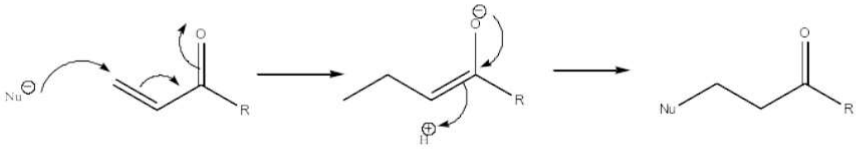


Tổng hợp đòi hỏi brom hoá bình thường hợp chất cacbonyl trong dung dịch acid nhưng giai đoan kế phản ứng SN_2 ở trung tâm cacbon bạc ba phản ứng này có thể xảy ra do sự hoạt hoá bởi nhóm andehyd cũng như phản ứng được thực hiện với xúc tác bazơ.

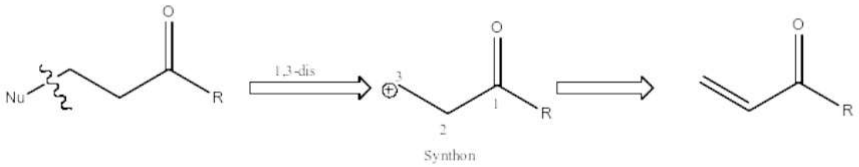


Sự phân cắt 1,3.

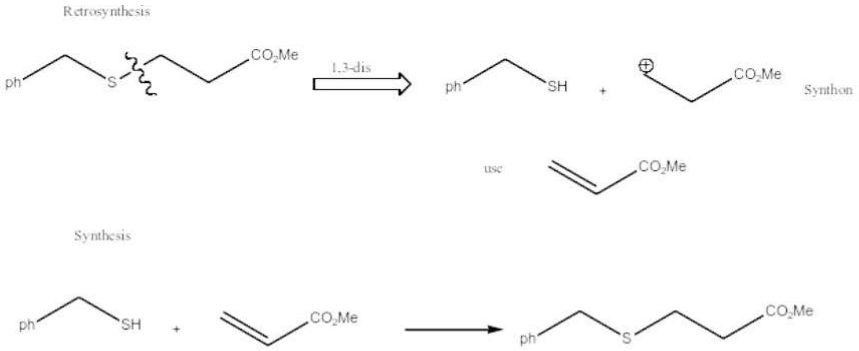
Xét phản ứng cộng liên hợp của hợp chất cacbonyl-α,β bất bão hoà.



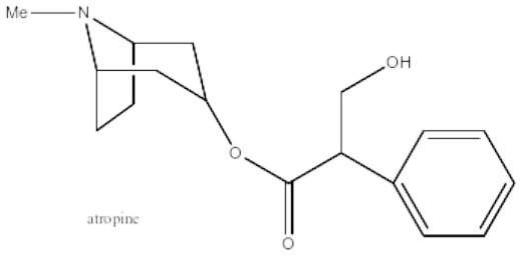
Sự phân cắt 1,3 thành hai nhóm, trong đó chất nhân Michael có vị trí ecle trophil cách nhóm cacbonyl hay liên kết và hợp chất cacbonyl α,β- bất bão hoàlà tác chất cho phản ứng này.

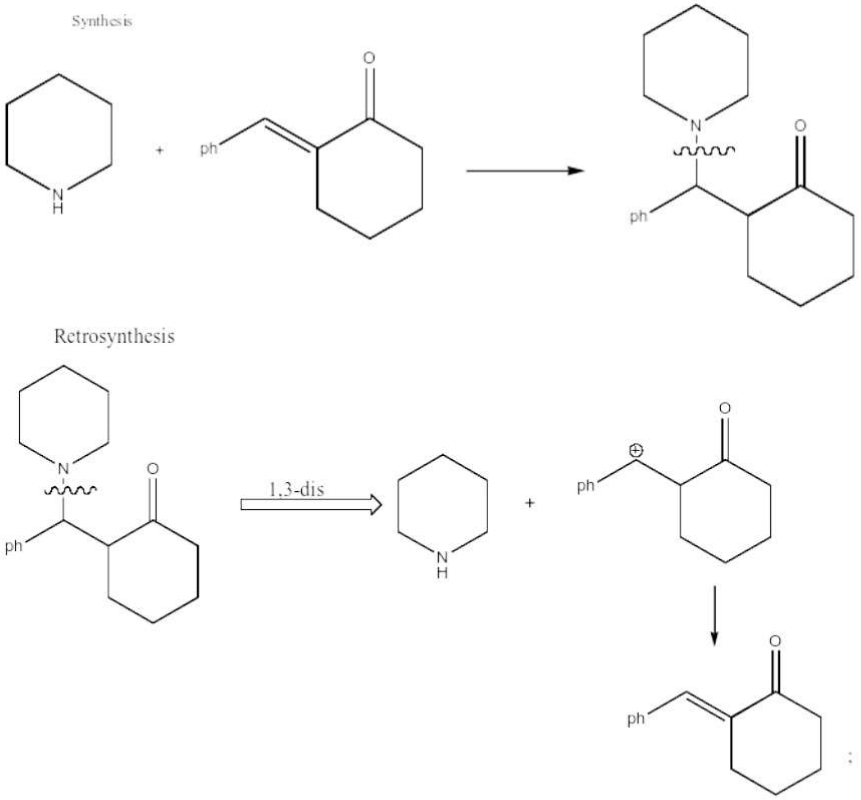


Kiểu phản ứng này có giá trị khi anken liên hợp với nhóm rút điện tử thường là nhóm cacbonyl, nitro, cianua,… cũng như các nucleophil là các bazơ nitơ, sunfua và oxy.



Hợp chất bắt trước thuốc giảm đau atropine có khả năng chống co thắt cơ có mối quan hệ 1,3 giữa nhóm amin và nhóm xêton. Sự phân cắt 1,3 cho ra piperidin và xêton bất bão hoà.





Khi nói chung muốn phân cắt một phân tử hữu cơ cần chú ý những điểm sau:

-Phân cắt phải tương ứng với các phản ứng đáng tin cậy và đã biết.

-Với hợp chất gồm hai phần nối vơi nhau bằng dị tố thi chúng ta sẽ phân cắt kế dị tố.

Xem xét các quá trình phân cắt để tránh các vấn đề chọn lọc hóa học thường có nghĩa là cắt nhóm nhiều phản ứng trước.

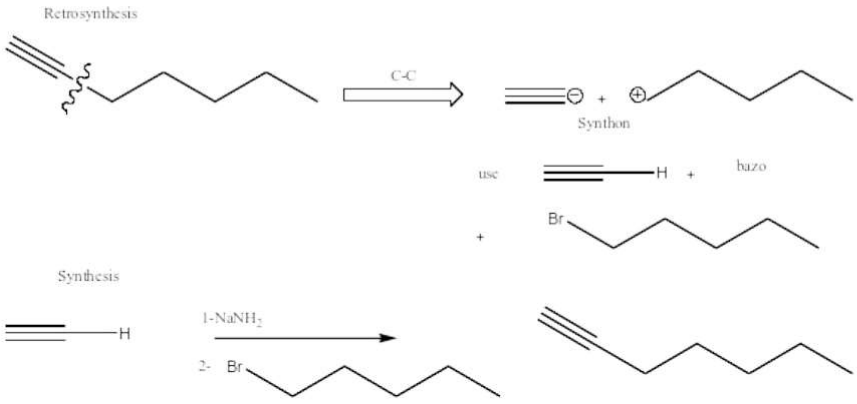
Sử dụng quá trình phân cắt thành hai nhóm bất kỳ khi nào có thể được. Sự phân cắt thành hai nhóm làm giảm mức độ phức tạp của phân tử mục tiêu và hiệu quả hơn quá rrình phân cắt thành một nhóm. Hai nhóm lớn sau đó có thể phân cắt thành hai phân tử nhỏ hơn.

II/ PHÂN CẮT SƯỜN CACBON TRONG TỔNG HỢP NGƯỢC

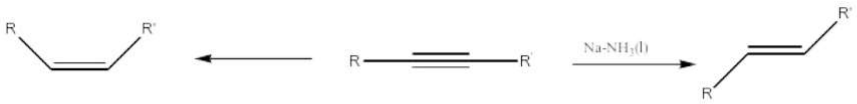
2.1 Phân cắt nối C-C:

Những ví dụ đã xét là sự phân cắt liên kết C-O, C-N, hoặc C-S... Nhưng còn lại phản ứng quan trọng trong tổng hợp hữu cơ là các liên kết C-C . Sự phân cắt phân tử heptin-1 dùng điều chế nước hoa cẩm chướng có nhóm chức duy nhất là liên kết ba,

dùng đặc điểm hóa học của ankin để xác định vị trí phân cắt. Phản ứng alkyl hóa ankin khá tin cậy và do vậy có thể phân cắt liên kết ba.

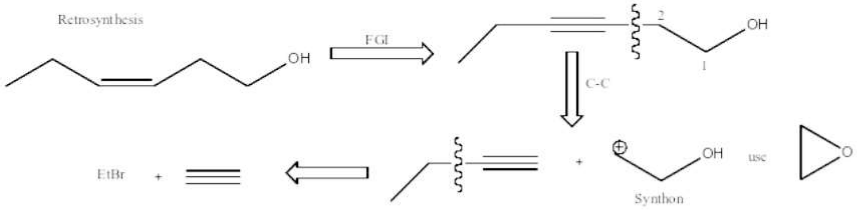


Ankin cũng là chất trung gian quan trọng vì chúng có thể bị khử thành cis hoặc trans-anken.



Với tổng hợp ngược phân tử mục tiêu có chứa nối đôi cách ly bằng cách chuyển hóa nhóm chức thành nối ba, sau đó phân cắt C-C có thể dễ dàng hơn.

Cis-anken dưới đây là thành phần chủ yếu của dầu violet và là chất trung gian để tổng hợp dầu violet FGI thành ankin và theo sau hai lần phân cắt nữa, sử dụng alkyl hóa ankin. Tác chất ban đầu cần thiết là epoxid có mối quan hệ 1,2 giữa nhóm OH và ankin.

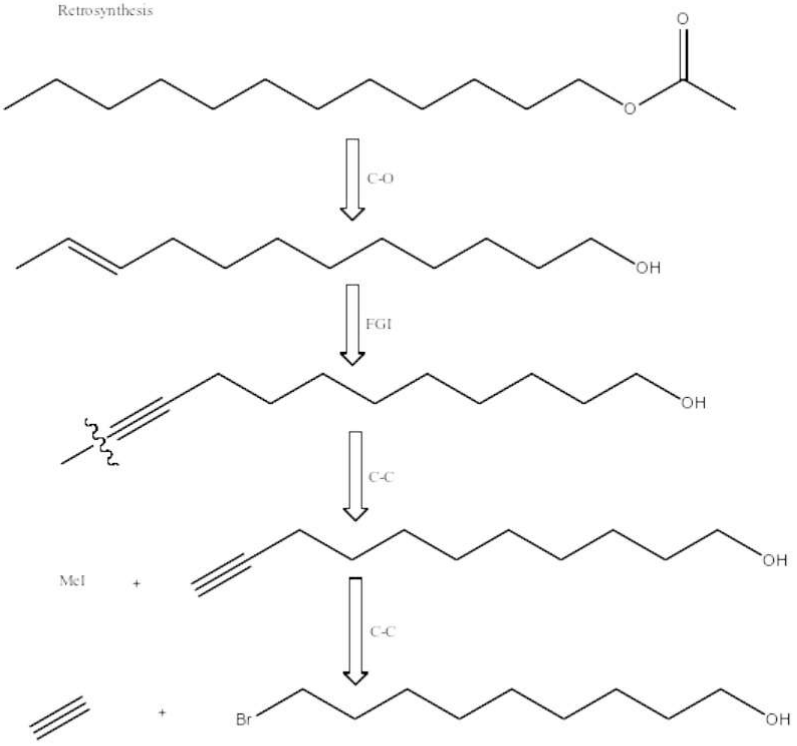


Pheromone của ngài đậu có thể dùng bẫy côn trùng sau khi phân cắt nhóm ester .Chuyển hóa nhóm chức trên nối đôi trans cho nối ba.

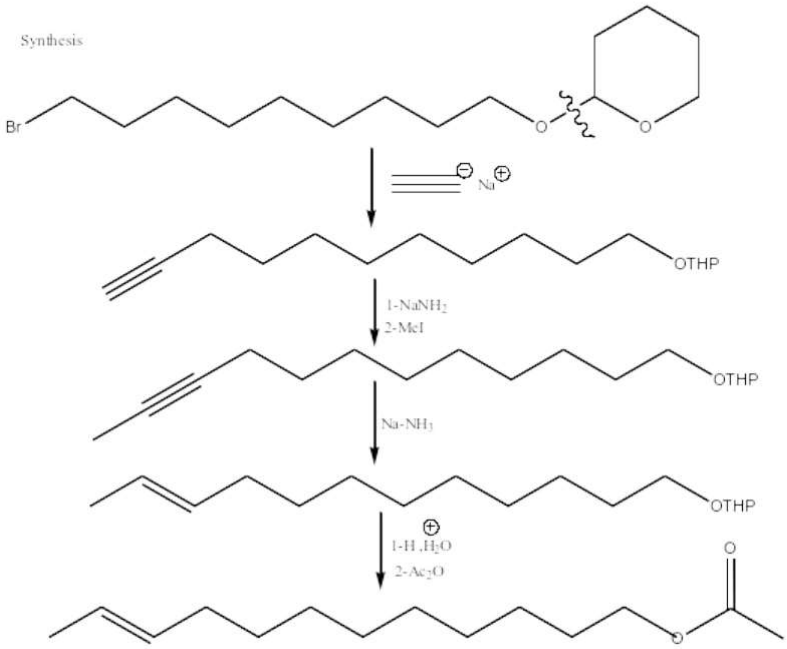
Sự phân cắt mỗi bên nối ba cho chất alkyl hóa bromoalcohol hay metyliodua.

Trong tổng hợp chất này nhóm OH được bảo vệ như THF.

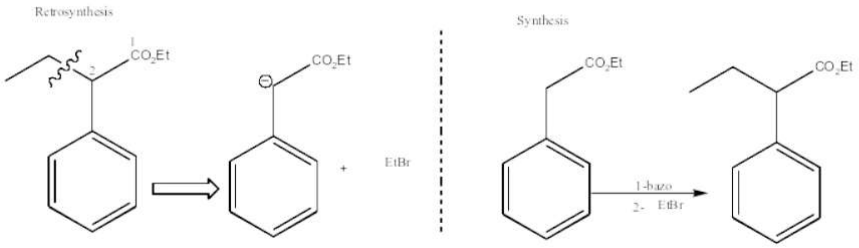
Retrosynthesis



Synthesis

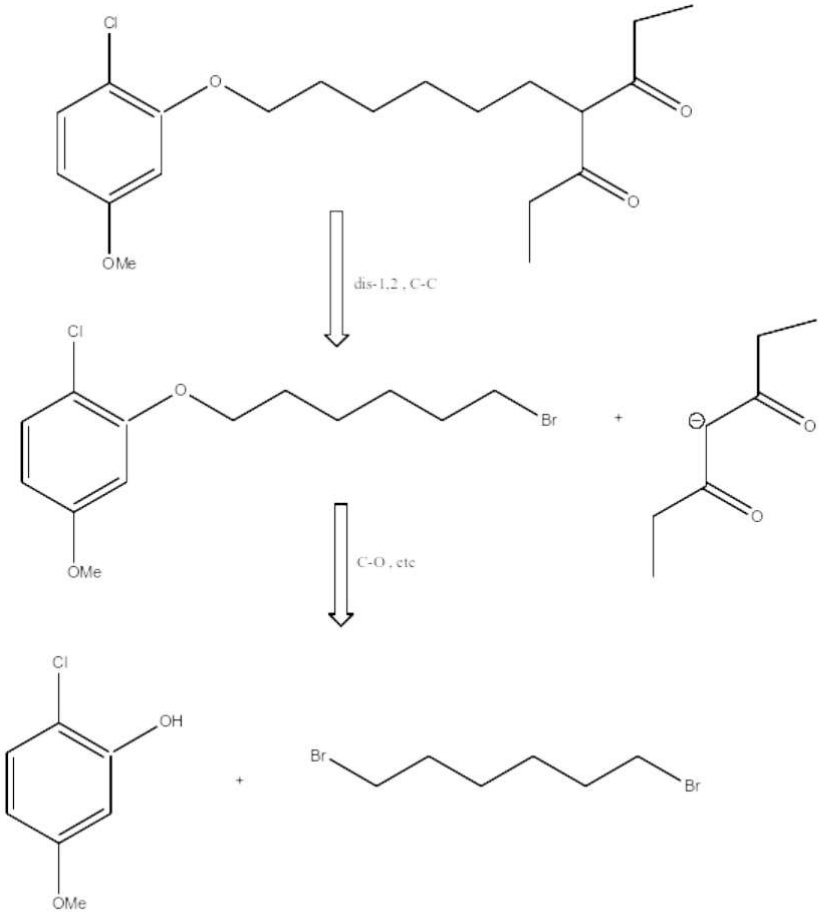


Ester trung gian dưới đây dùng tổng hợp thuốc ngủ rogletimide. Nhóm etyl có thể được phân cắt do nó dễ dàng được giới thiệu bằng phản ứng alkyl hóa ester enolat.

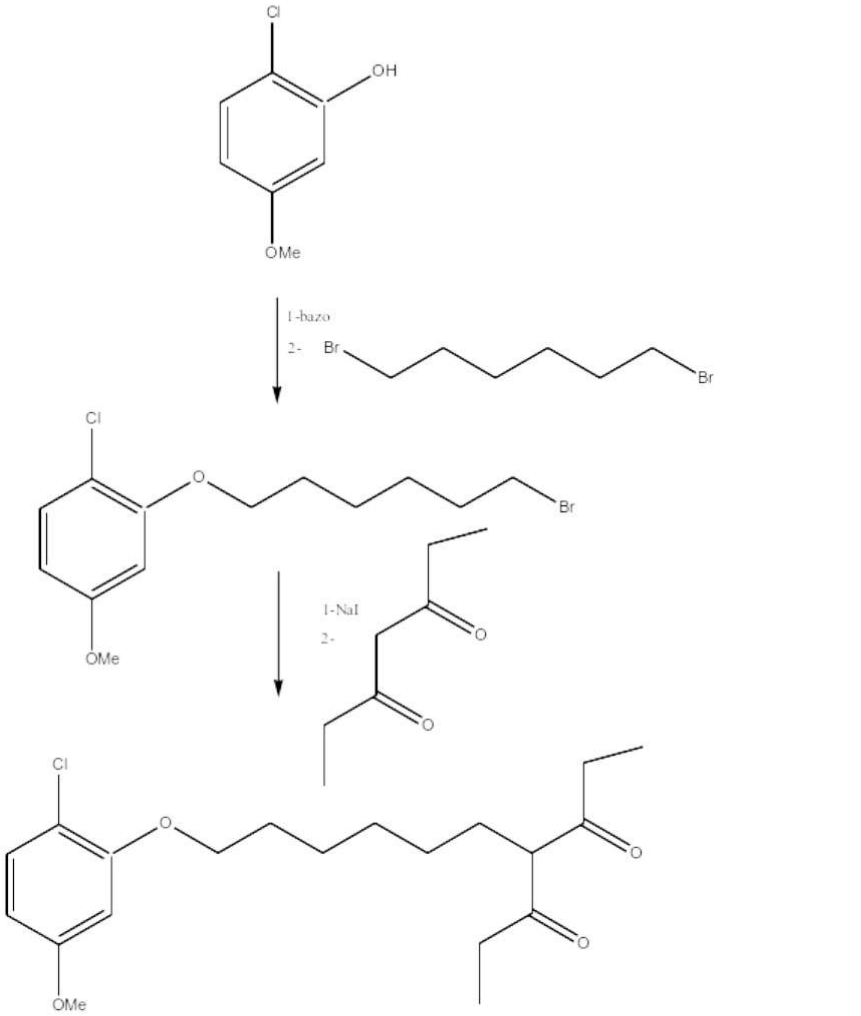


Sự phân cắt 1,2 C-C chỉ rằng liên kết bị cắt đứng sau nguyên tử cacbon thứ hai tính C cacbonyl.

Arildone là thuốc ngăn cản virút herpes và polio (viêm tủy) mở cuộn ADN của chúng làm cho chúng vô hại, có thể phân cắt như sau:

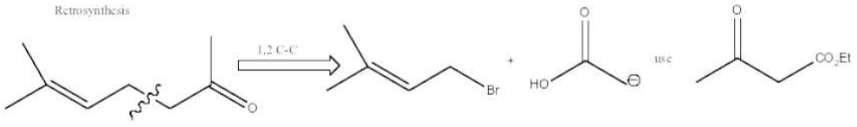


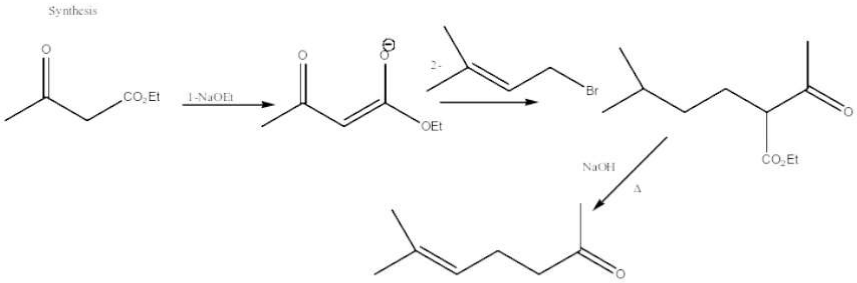
Với hai nhóm cacbonyl sự alkyl hóa xảy ra dễ dàng khi dùng bazơ như methoxide (MeO^-). Phân cắt ete theo sau cho các chất ban đầu đơn giản. Trong tổng hợp arildone alkyliodua được dùng làm chất alkyl hóa.



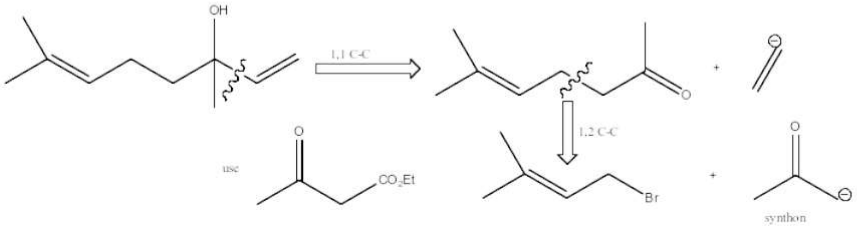
Hóa học của malonát ester được sử dụng để kiểm soát quá trình enolat hóa các hợp chất cacbonyl. Alkyl hóa theo sau dicacbonyl hóa do đó acetoacetat và malonat ester có thể sử dụng đương lượng tổng hợp cho các synthon này.

Xêton bất bão hòa dưới đây là tiền chất quan trọng trong công nghiệp sản xuất β-carotên, vitamin A và những dẫn xuất tương tự. Sự phân cắt dùng nhóm cacbonyl cho synthon mà tác chất tốt của nó là acetoacetat.

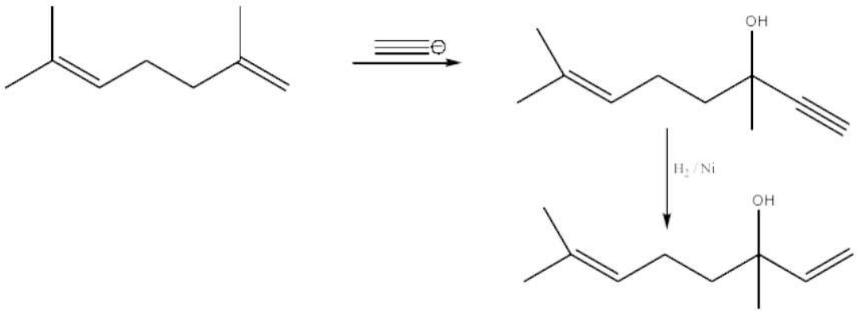




Linaloon là một chất tạo mùi, sự phân cắt nhóm vinyl cho xêton tiền chất của vitamin A được tạo ra bbằng cách alkyl hóa acetoacetat, một đương lượng tổng hợp của aceton enolat.

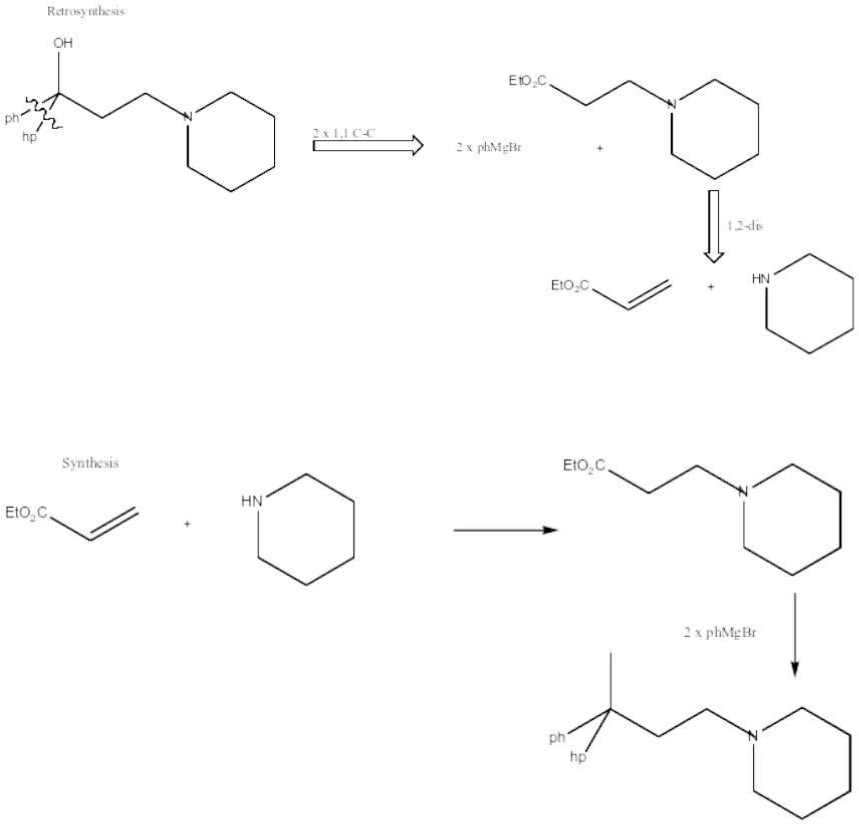


Trong công nghiệp, anion synthon vinyl được đưa vào như acetylenvà rồi hidro hóa ankin. Xêton bất bão hòa được chọn làm nguyên liệu đầu vì phương pháp tổng hợp nó đã được biết.

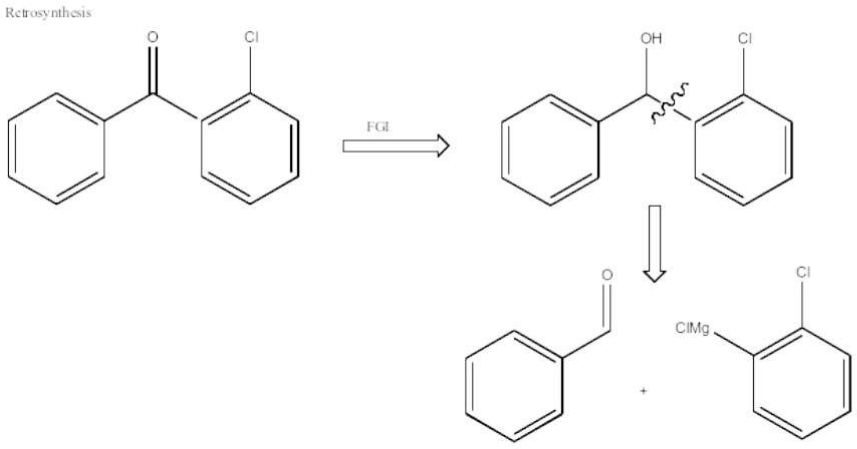


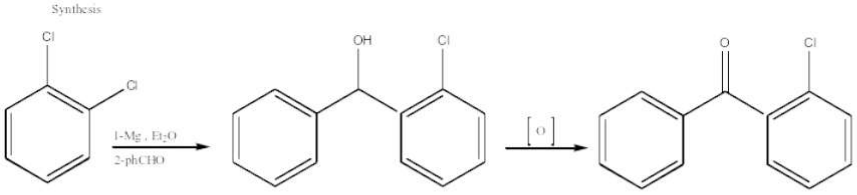
2.2 Sự phân cắt kép làm cho tổng hợp ngắn hơn.

Alcohol bậc ba với hai nhóm thế giống nhau gắn với nhóm OH thường được tạo ra bởi sự tấn công của hai đương lượng tác chất Grignard trên ester. Sự tổng hợp chất antihistamine fenpiprane là một ví dụ: Alcohol bậc ba là một tiền chất của thuốc và có thể phân cắt thành ester + tác chất Grignard, do đó có hai nhóm phenyl ester đòi hỏi có nhóm chức quan hệ 1,3 và có thể phân cắt thành amin và chất nhận Michael.

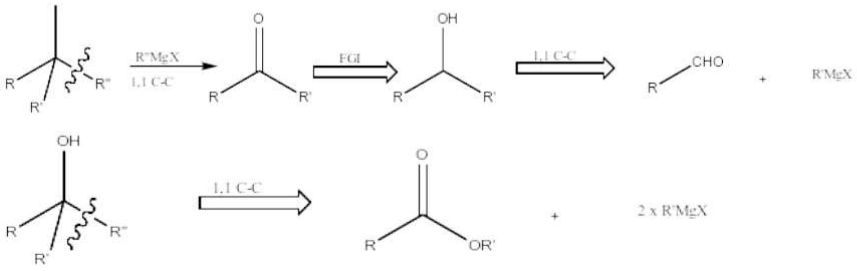


Cách khác là chuyển hóa thành alcohol rồi phân cắt. Đây là phương pháp được chọn cho nguyên liệu đầu để tổng hợp chlorphedianol.





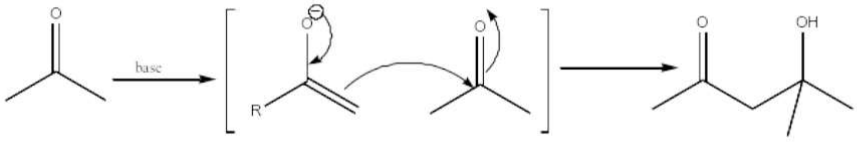
Tóm lại.



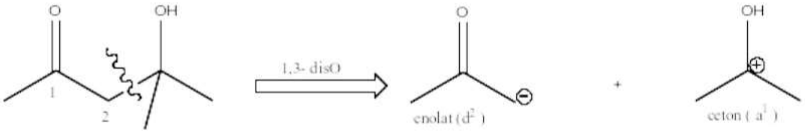
2.3 Sự phân cắt liên kết C-C thành hai nhóm .

2.3.1 Các hợp chất mang hai nhóm chức ở vị trí 1,3.

Không phải chỉ có tác chất Grignard mới phản ứng với alđehid hoặc xêton để tạo ra alcohol, phản ứng aldol và các loại phản ứng tương tự cũng như cách điều khiển phản ứng để nó xảy ra theo chiều mong muốn cũng tạo ra alcohol.

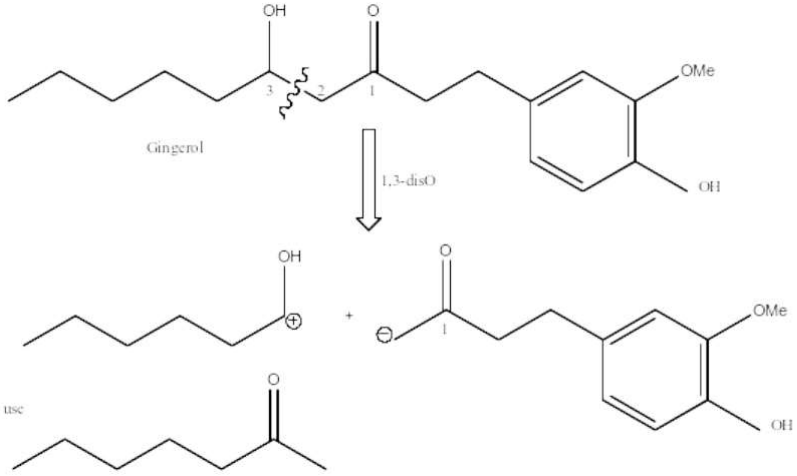


Phản ứng aldol này cực kỳ quan trọng trong tổng hợp hữu cơ để tổng hợp các hợp chất với hai nhóm chức ở vị trí 1,3. Do vậy với các hợp chất có hai nhóm chức liên hệ 1,3 với nhau , tốt nhất nên phân cắt theo aldol.

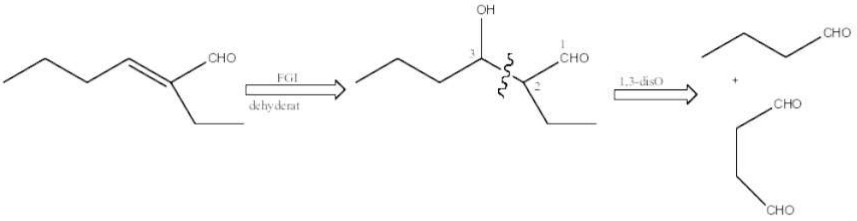


Sự phân cắt C-C hai nhóm chức này được gọi là 1,3 disO. Do chúng ta sử dụng nhóm OH và C=O để hướng dẫn quá trình phân cắt. Sự phân cắt mcho synthon d_2 mà đương lượng tổng hợp của nó là enolat và synthon a_1 mà andehid hay xêton là tác chất của nó.

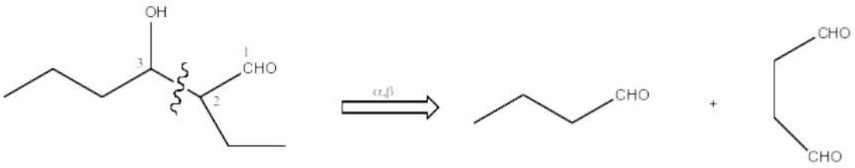
Tổng hợp ngược gingerol minh họa sử dụng 1,3-disO.



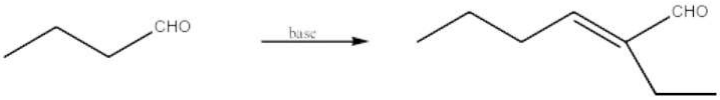
Sản phẩm β-hydroxy cacbonyl của phản ứng aldol dễ bị hidrat hóa để cho hợp chất α,β- bất bão hòa. Do vậy khi thấy hợp chất có nhóm cacbonyl và nối đôi ở α,β nên nghĩ rằng nó là sản phẩm của phản ứng aldol. Đầu tiên chuyển hóa nhóm chức nó thành hợp chất β-hydroxy cacbonyl rồi phân cắt nó.



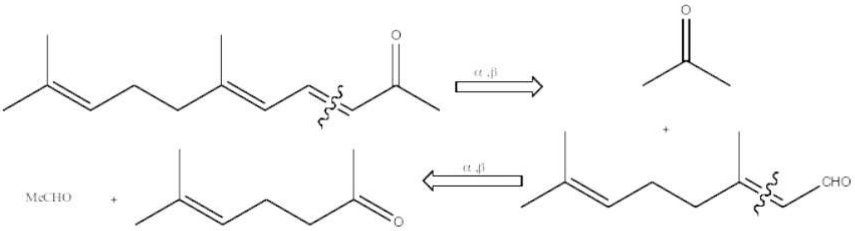
Do sự phân cắt hợp chất cacbonyl bất bão hòa rất thường gặp nên có thể diễn tả ngắn gon hơn như sau:



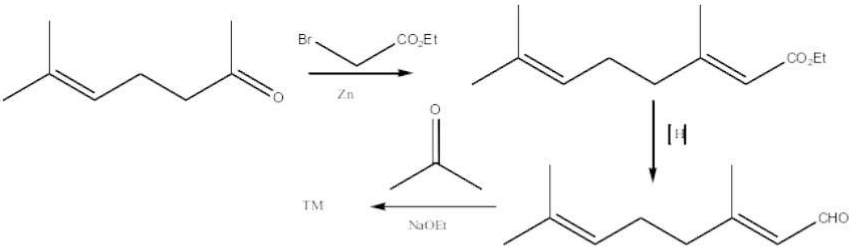
Alđehyd trên là chất trung gian trong tổng hợp thuốc giảm đau, an thần oxanamid. Do cả hai hợp phần của phản ứng aldol giống nhau nên không cần chú ý đặc biệt để ngăn các phản ứng phụ xảy ra. Trong quá trình tổng hợp sự aldehyd hóa xảy ra đồng thời.



Một ví dụ khác liên quan đến tổng hợp tiền chất của vitamin A đã xét là xêton mà tổng hợp ngược nó dẫn đến phân cắt α,β.



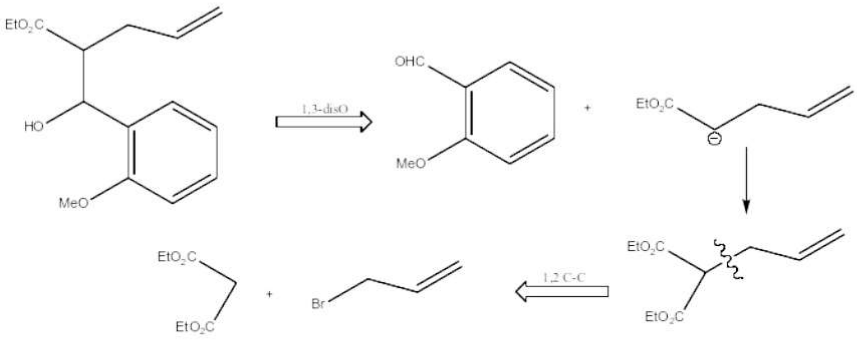
Aldehyd được tái sinh từ 1,3 disO (α,β) đầu tiên cũng là andehyd α,β bất bão hòa nên có thể phân cắt 1,3 disO nữa cho trở lại xêton tiền chất của vitamin A. Phản ứng aldol dùng enolat của acetaldehyd phản ứng với xêton đã không thành công do acetaldehyd là một electrophil tốt đã tự aldol hóa. Do đó trong tổng hợp phản ứng được thực hiện với ester sau đó khử ester thu nđược cho sản phẩm aldehyd mong muốn.



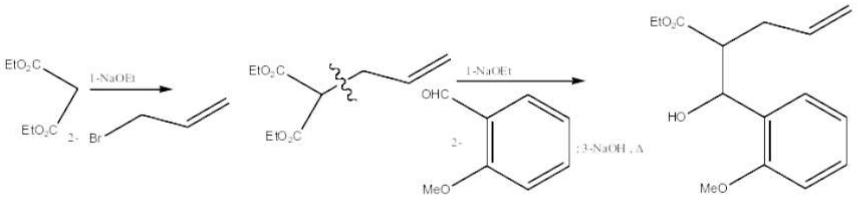
Không có vấn đề rắt rối với phản ứng aldol thứ hai do aldehyd không thể enolat hóa. Phản ứng Reformatsky trong chuỗi này minh họa rằng phản ứng kiểu aldol xảy ra tốt với ester và do vậy cần quan tâm khi phân cắt ester, acid hoăc nitril, β-hydroxy, hay α,β- bất bão hòa. Chỉ nên nhớ rằng với các nhóm chức liên hệ 1,3 sự chuyển hóa nhóm

chức thành các nhóm chức liên hệ 1,3, sự chuyển hóa nhóm chức thành các nhóm chức chứa oxy và phân cắt chúng cho d_2 và a_1 synthon.

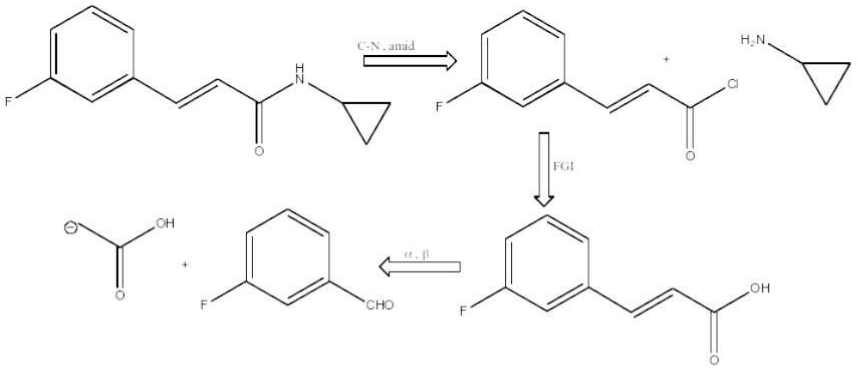
Chất trung gian trong chất tổng hợp thuốc chống đông máu thromboxane dùng ngăn máu tạo huyết khối. Hai nhóm chức ester và hydroxy có mối quan hệ 1,3. Do vậy phân cắt thích hợp với 1,3 disO.



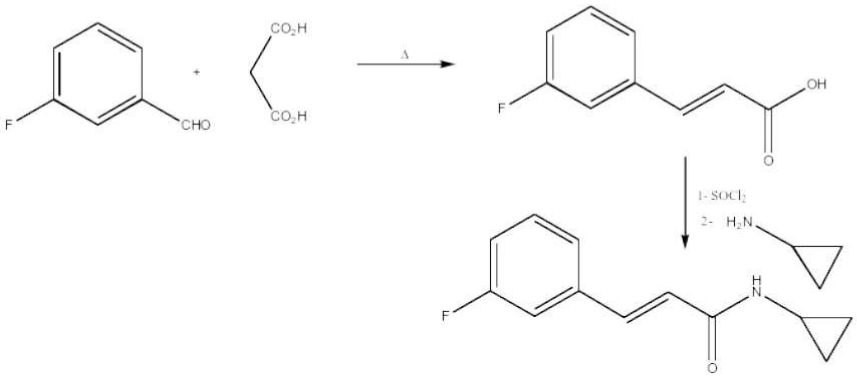
Một đương lượng tốt cho d_2 synthon là hợp chất β-dicacbonyl, do nó dễ dàng phân cắt thành dietyl malonat và một tác chất alkyl hóa.



Hợp chất amid bất bão hòa -cinflumid là chất làm giãn cơ. Sự cắt amid cho acid clorua mà có thể điều chế từ acid bằng cách FGI. Sự phân cắt cacbonyl α,β- bất bão hòa, theo sau sự phân cắt 1,3- disO cho trở lại m-floro benzaldehyd.

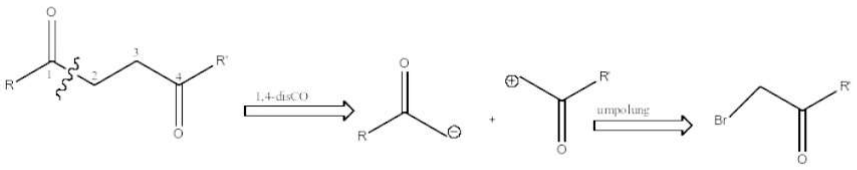


Phản ứng tổng hợp được tiến hành với malonic acid thay cho ester malonat và phần cylclopropyl amin hiện diện trong nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học và amin tự do có giá trị.

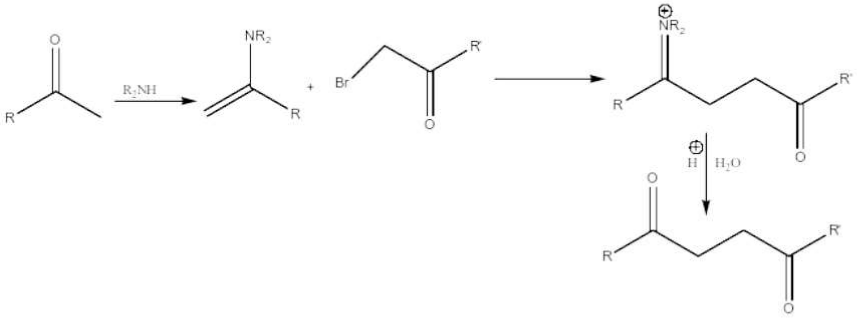


2.3.2 Các hợp chất mang hai nhóm chức ở vị trí 1,4.

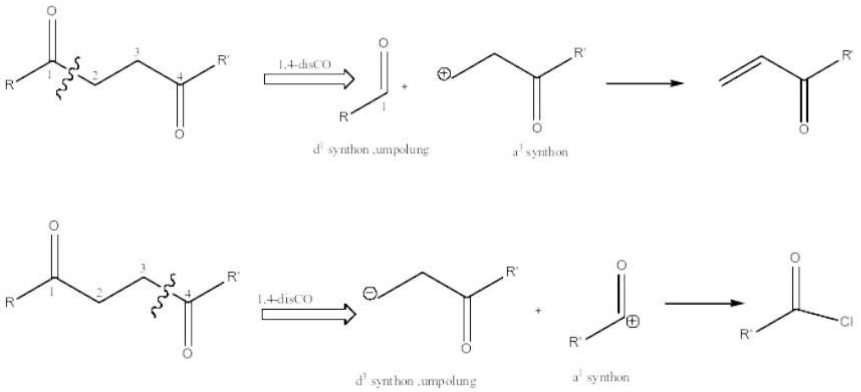
Với hợp chất 1,4 dicacbonyl sự phân cắt bắt đầu tốt nhất ở liên kết trung tâm.



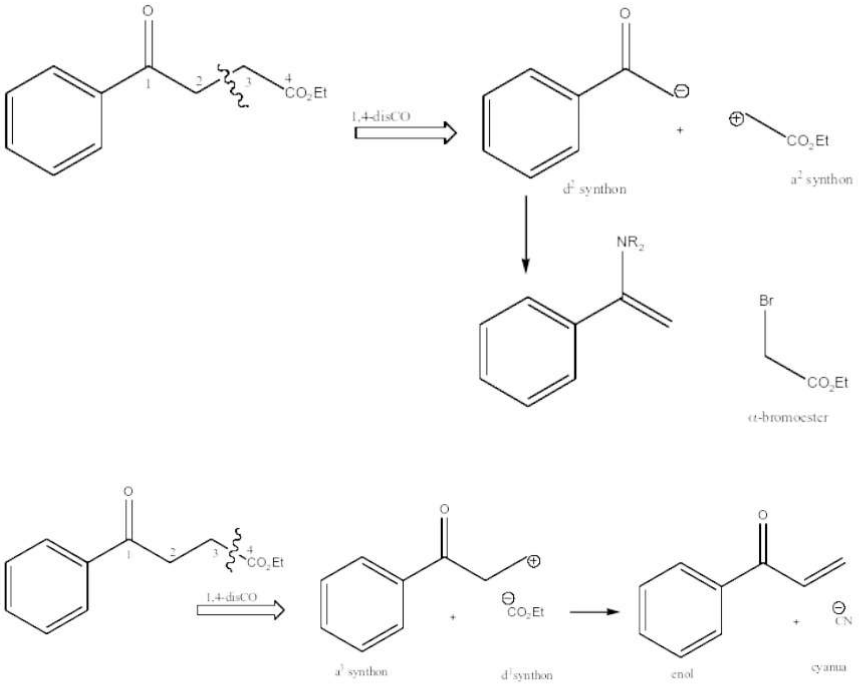
Với một tác chất có thể dùng nenolat tốt nhất với enamin nhưng chất còn lại phải dùng umpolung mà có thể điều chế từ α-halogen hóa.



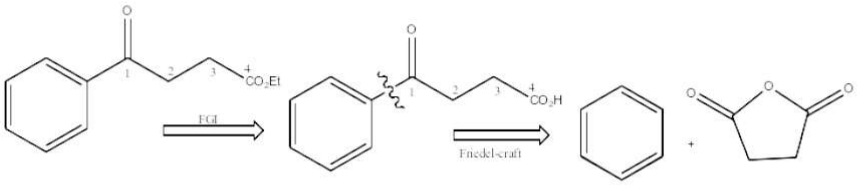
Nếu phân cắt ở những liên kết khác sẽ có hai khả năng có giá trị vì hai mảnh vỡ khác nhau. Có thể dùng chiến lược d_1 + a_3 trong mỗi trường hợp điều có một synthon tự do và một umpolung.



Những phương pháp trên thật sự khó so với những chất đã gặp nhưng sự cộng liên hợp của anion cyanua vào hợp chất cacbonyl bất bão hòa là một ví dụ của chiedns lược $d_1 + a_3$.

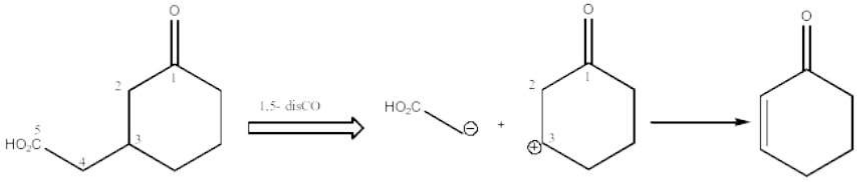


Có một phương pháp để tránh umpolung và để pphân cắt ngoài mối quan hệ 1,4 liên quan đến quá trình acyl hóa Friedel-craft của benzen với anhydric vòng dẫn trực tiếp đến sản phẩm này theo con đường ngắn. Chiến lược này chỉ có giá trị chỉ khi nguyên liệu đầu có giá trị và thích hợp cho bất kỳ trường hợp đăc biệt nào.

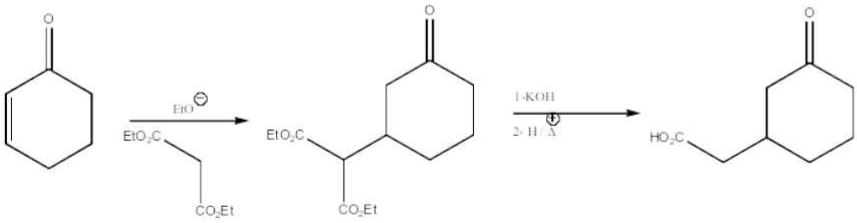


2.3.3 Các hợp chất mang hai nhóm chức ở vị trí 1,5.

Các hợp chất này có mối quan hệ 1,5 hơn là 1,3 giữa hai nhóm cacbonyl. Sự phân cắt cho một enolat như một tác chất và nó đòi hỏi một a_3 hơn là a_1 synthon hay cần một Michael nhận.

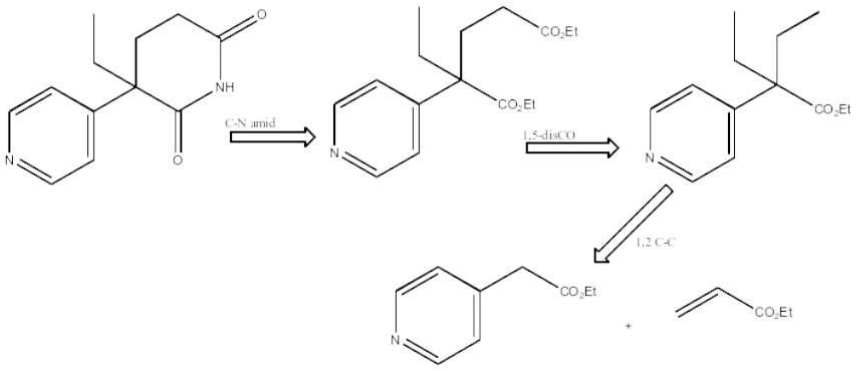


Sự tổng hợp thành công chỉ khi tác chất đúng enol hóa và nucleophil tham gia cộng liên hợp vào các hợp chất cacbonyl bất bão hòa. Dẫn xuất malonat dễ dàng enol hóa và cộng Michael, do vậy chúng là sự lựa cjọn tốt nhất cho phản ứng này.

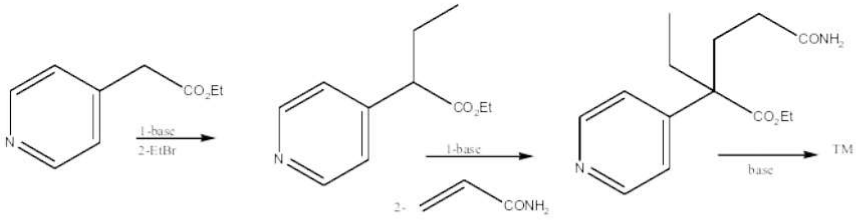


Sự cộng Michael của enolat vào hợp chất cacbonyl α,β bất bão hòa là phương pháp tốt nhất để tạo hợp chất 1,5 hai nhóm chức. Do vậy cần chú ý khi gặp các phân tử có hai nhóm chức có mối quan hệ này.

Regletimide một loại thuốc ngủ có thể phân cắt thành 1,5 dister. Sự phân cắt 1,5 - disO hơn nữa cho chất trung gian mà có thể điều chế nó bằng cách etyl hóa ester enolat.



Sự tổng hợp hiệu quả nhất đối với amid bất thường như là Michael nhận.

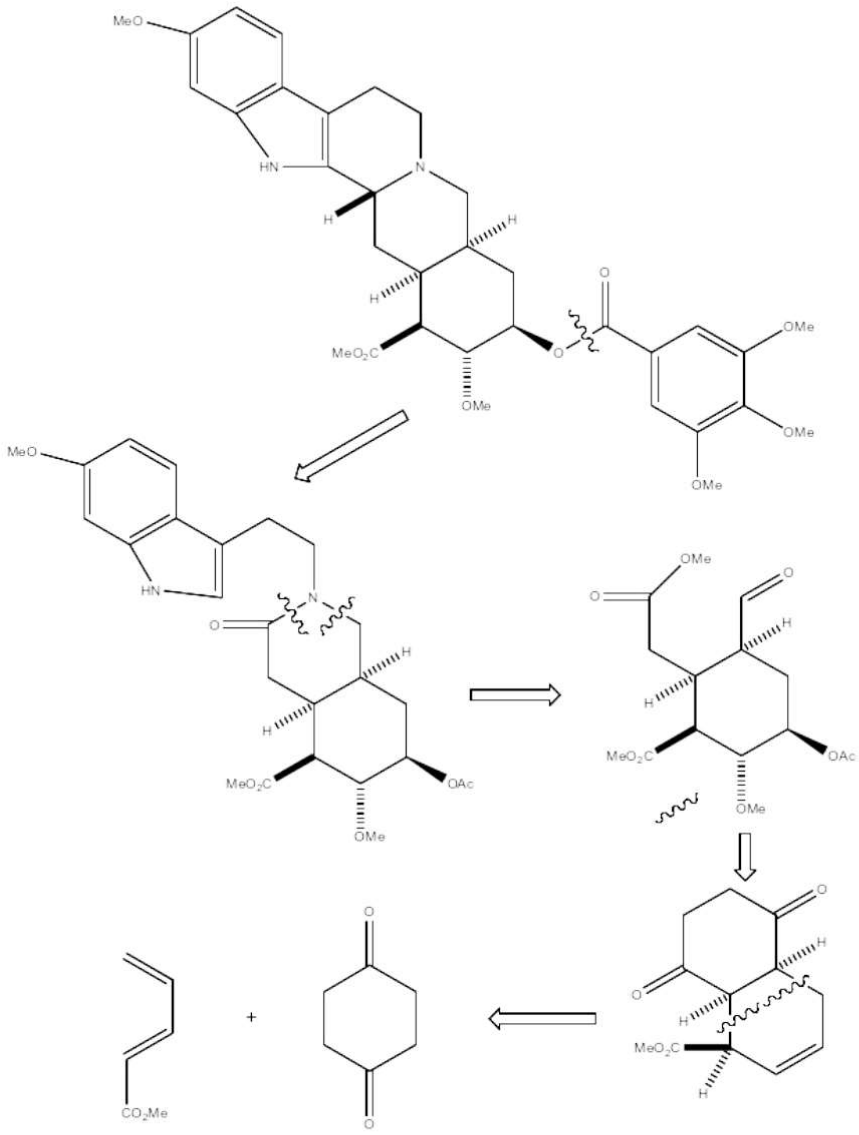


Chương 3: ỨNG DỤNG CỦA PHÂN TÍCH TỔNG HỢP NGƯỢC TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

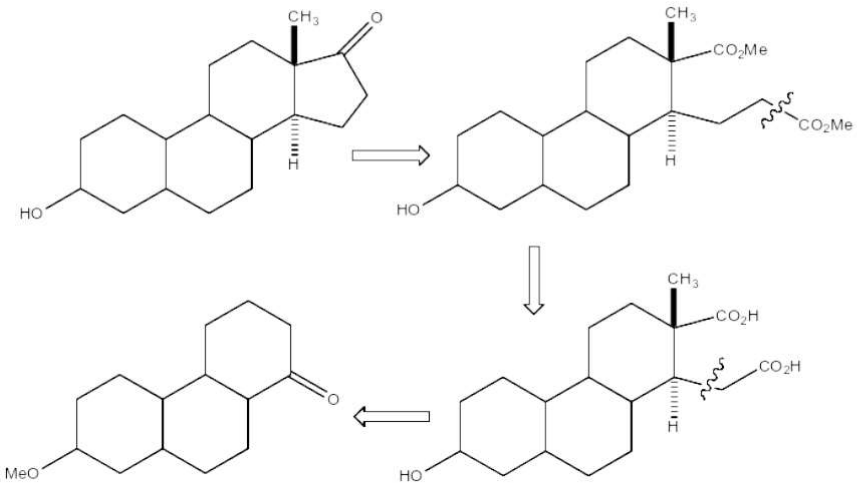
Những chương trước đã giới thiệu những khái niệm cơ bản về tổng hợp ngược rất quan trọng để cũng cố khái niệm về sự kết hợp của nucleophil và electrophil là cơ sở cho sự hiểu biết về cơ chế phản ứng. Tổng hợp và phản ứng là hai mặt của một vấn đề . Sự hiểu biết sâu sắc về nó giúp đỡ cho việc học và ứng dụng hóa hữu cơ thành công trong thực tế.

Chương này xin giới thiệu một số hợp chất hữu cơ quan trọng đã điều chế được trong thực tế và có nhiều ứng dụng quan trọng trong y học, nông nghiệp,...và trong đời sống. Trong đó đặc biệt là những dược phẩm được điều chế đi từ phương pháp phân tích tổng hợp ngược.

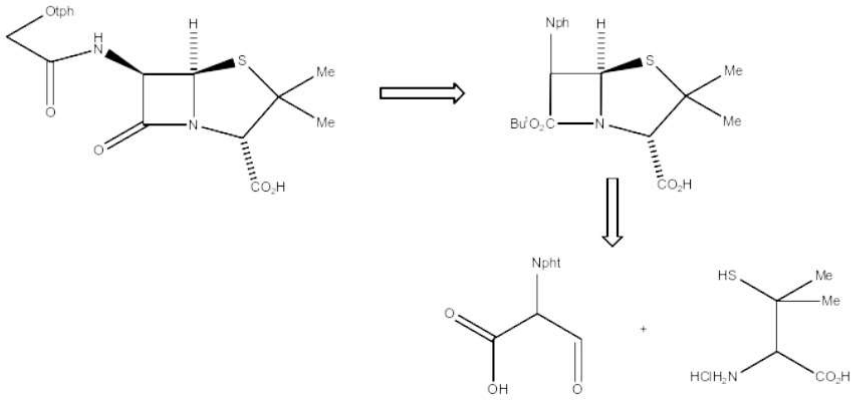
Reserpine là một dược phẩm dùng để chửa bệnh tăng huyết áp, được tổng hợp bởi nhà hóa học Woodward vào năm 1958. Qúa trình phân tích tổng hợp ngược như sau:



Phân tích tổng hợp ngược của phân tử equilenin. Equilenin là hoocmon giới tính được tổng hợp bởi Bachman và nhóm của ông tại trường dại học Michiganvào năm 1939.



Phân tích tổng hợp ngược của phân tử perricilin.



Tài liệu tham khảo

(1) J. H. Fuhrhop and G. Li, *Organic synthesis concepts and methods* with a Foreword by E. J. Corey,2003.

(2) B. Brown-C. Foote and B. Iverson, *Organic chemistry;* fourth edition,2001.

(3) L. T. Phước, *giáo trình bài giảng phân tích tổng hợp ngược*.

(4) http://Chem.gla.ac.uk/staff/amalkov/Adv%20 Retrosynthesis.

(5) http://wiley-Vch. Ed/templates/pdf/3527310215-C01.

(6) http://Chem.Ed.ac.uk/teaching/undergrad/chemistry3/tutorial/answer/tos/ tosanswer,TFG.